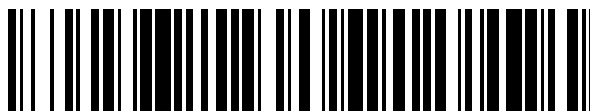


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 561**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/495** (2006.01)  
**C07D 215/12** (2006.01)  
**C07D 295/02** (2006.01)  
**C07D 239/26** (2006.01)  
**C07D 219/08** (2006.01)  
**C07D 277/20** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05803710 .2**  
96 Fecha de presentación: **08.11.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1809288**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.07.2007**

54 Título: **USO DE DERIVADOS DE 1,4-BIS(3-AMINOALQUIL)PIPERAZINA EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS.**

30 Prioridad:  
**10.11.2004 EP 04292674**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**06.02.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**06.02.2012**

73 Titular/es:  
**INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA  
RECHERCHE MEDICALE (INSERM)  
101, RUE DE TOLBIAC  
75013 PARIS, FR y  
UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE (LILLE  
II)**

72 Inventor/es:  
**SERGEANT, Nicolas;  
DELACOURTE, André;  
MELNYK, Patricia y  
BUEE, Luc**

74 Agente: **Curell Aguilá, Mireya**

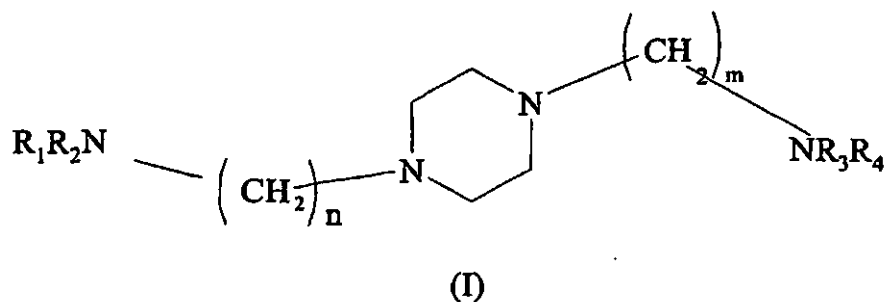
ES 2 373 561 T3

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

Uso de derivados de 1,4-bis(3-aminoalquil)piperazina en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

5 La presente invención se refiere al uso de derivados de 1,4-bis(3-aminoalquil)piperazina de fórmula (I)



10 para la preparación de composiciones farmacéuticas destinadas al tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, en particular de la enfermedad de Alzheimer. La presente invención se refiere asimismo a algunos de dichos derivados de 1,4-bis(3-aminoalquil)piperazina, a su preparación, y a su uso en terapia.

15 La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurológica progresiva que afecta a las funciones cerebrales, incluyendo pérdida de memoria a corto plazo, incapacidad para razonar, y el deterioro del lenguaje y la capacidad para cuidarse a sí mismo. Una estimación de 3% de las personas entre 65 y 74 años de edad padece la enfermedad de Alzheimer, aumentando hasta la mitad las que tienen 85 años o más. Actualmente, la enfermedad de Alzheimer es incurable.

20 El documento WO 02/37118 describe unos medios para detectar la transformación patológica de la proteína APP y su uso en aplicaciones de diagnóstico y terapéuticas en patologías degenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer.

25 Algunos de los compuestos de fórmula (I) ya son conocidos; a saber, diversos compuestos de fórmula (I) son útiles por sus propiedades antimaláricas en: "Trypanothione reductase inhibition/trypanocidal activity relationship in a 1,4-bis(3-aminopropyl)piperazine series" B. Bonnet *et al*, Bioorganic & Medicinal Chemistry 8 (2000) 95-103, "Synthesis and *in vitro* and *in vivo* Antimalarial Activity of N-(7-chloro-4-quinoly)-1,4-bis(3-aminopropyl)piperazine derivatives" A. Ryckebusch *et al*, J. Med. Chem. (2003), 46, 542-557, "Synthesis and antimalarial evaluation of new 1,4-bis(3-aminopropyl)piperazine derivatives" A. Ryckebusch *et al*, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 13 (2003) 3783-3787 y en "Design, Synthesis and antimalarial activity of novel quinoline-based, zinc metallo-aminopeptidase inhibitors" M. Flipo *et al*, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 13 (2003) 2659-2662.

30 El documento WO 02/096431 describe un método para tratar una enfermedad que resulta de proteínas malformadas de un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero un compuesto seleccionado de entre el grupo constituido por quinacrina y clorpromacina.

35 MR. Emmerling *et al.*, "Phospholipase A2 activation influences the processing and secretion of the amyloid precursor protein", Biochemical and Biophysical Research Communications, Vol. 197, nº 1, 1993 describen que los inhibidores de fosfolipasa A2 (PLA2) quinacrina, manolida y escaradial, inhiben la secreción, estimulada por carbacol, de la proteína precursora de amiloide (APP) de células transfectadas con el receptor muscarínico ml humano.

40 R. Nobel *et al.*, "Cationic amphiphilic drugs and platelet phospholipase A2 (cPLA2)", Thrombosis Research 105 (2002), 339-345 describen que la cloroquina, también conocida por su actividad antipalúdica, muestra un efecto antiplaquetario *in vitro*.

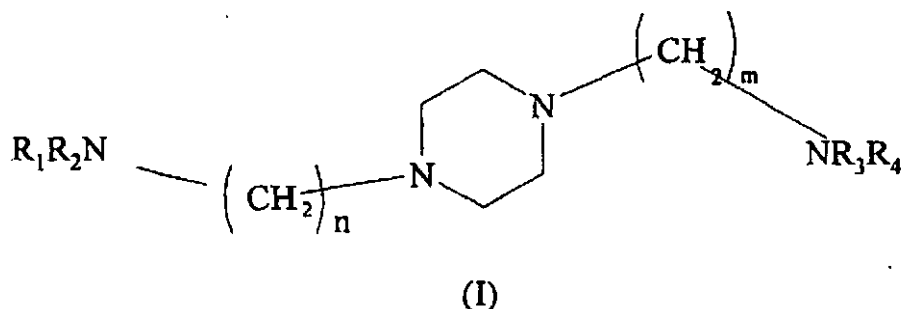
45 Los tres documentos A. Ryckebusch *et al.*, "Synthesis and Antimalarial Evaluation of New 1,4-bis(3-aminopropyl) Piperazine Derivatives", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 13 (2003) 3783-3787; A Ryckebusch *et al.*, "System and *in vitro* and *in vivo* Antimalarial Activity of N1-(7-chloro-4-quinoly)-1,4-bis(3-aminopropyl) piperazine derivatives", J. Med. Chem. 2003, 46, 542-557 y B. Bonnet *et al.*, "Trypanothione Reductase Inhibition/Trypanocidal Activity Relationship in a 1,4-bis(3-aminopropyl)piperazine Series", Bioorganic & Medicinal Chemistry 8 (2000) 95-103 describen compuestos útiles para tratar la malaria.

50 Inesperadamente, se ha descubierto que las moléculas según la presente invención se podrían usar para rectificar el metabolismo de la Proteína Precursora de Amiloide (APP) en tres puntos esenciales:

- 1) incrementando los fragmentos carboxiterminales de APP (APP-CTFs), que todos en común poseen los últimos 50 aminoácidos de APP, y especialmente los que tienen actividades fisiológicas potenciales, tales como las extremidades  $\alpha$  (APP-CTF alfa) y las extremidades  $\gamma$  (APP-CTF gamma o AICD para el dominio intracelular de APP),
- 2) disminuyendo la producción de los productos neurotóxicos de APP, es decir, péptidos de  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ), especialmente en su forma x-42,
- 3) sin modificar la expresión de APP y en ausencia de neurotoxicidad.

Por lo tanto, los derivados de 1,4-bis(3-aminoalquil)piperazina, como se describen en la presente memoria, son útiles en el tratamiento de todas las enfermedades en las que se produce una disfunción del metabolismo de APP. La enfermedad de Alzheimer es una de dichas enfermedades.

En consecuencia, la presente invención se refiere al uso de un compuesto representado por la siguiente fórmula (I)



en la que n y m son idénticos o diferentes, y representan independientemente un número entero superior o igual a 2, que oscila particularmente de 2 a 8, que oscila más preferentemente de 2 a 6, siendo más preferentemente 2, 3 ó 4, comprendiendo opcionalmente la cadena hidrocarbonada resultante uno o más heteroátomos seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno y azufre, y

en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, independientemente unos de otros, representan

- un átomo de hidrógeno,
- un grupo alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), lineal o ramificado, saturado o insaturado,
- un grupo alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)carbonilo,
- un grupo arilo,
- un grupo aralquilo, en el que el grupo arilo está unido a un resto alquilénico de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que hace de puente,
- un grupo heteroarilo,

en los que cada grupo alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) puede estar sustituido posiblemente con uno o más grupos idénticos o diferentes seleccionados de entre un halógeno, el grupo hidroxilo, el grupo nitro, el grupo amino, un grupo alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)amino, un grupo alcoxi de (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), un grupo tertbutoxicarbonilamino, un grupo HO-alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-, un grupo H<sub>2</sub>N-alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-, un grupo HO-(C=O)-, un grupo alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-O-(C=O)-, un grupo alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-(C=O)-, un grupo alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-(C=O)-alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-, un grupo HSO<sub>3</sub>-alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-, un grupo H<sub>2</sub>N-(C=O)- y un grupo H<sub>2</sub>N-(C=O)-alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-,

en los que el grupo arilo se selecciona de entre los grupos bencilo, fenilo, bifenilo, antrilo, fenilbencilo, fluorenilo, naftilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, indenilo e indanilo,

en los que el grupo heteroarilo es un monociclo aromático, un biciclo aromático, un triciclo aromático, o un biciclo o un triciclo, de los cuales uno o dos de los ciclos es aromático y el otro u otros ciclos están parcialmente hidrogenados, de C<sub>5</sub> a C<sub>14</sub>, que comprende, en el sistema cíclico, uno, dos o tres heteroátomos, idénticos o diferentes, seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno y azufre, y

en los que cada uno de estos grupos arilo o heteroarilo comprenden posiblemente una o más sustituciones, idénticas o diferentes, seleccionadas de entre un halógeno, el grupo hidroxilo, un grupo alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), un grupo alcoxi de (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), un grupo arilalcoxi de (C<sub>7</sub>-C<sub>13</sub>), el grupo ciano, el grupo nitro, el grupo amino, un grupo alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)amino, un grupo HO-alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-, un grupo H<sub>2</sub>N-alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-, un grupo HO-(C=O)-, un grupo alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-O-(C=O)-, un grupo alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-(C=O)-, un grupo alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-(C=O)-alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-, un grupo HSO<sub>3</sub>-alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-, un grupo H<sub>2</sub>N-(C=O)- y un grupo H<sub>2</sub>N-(C=O)-alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-,

en la que (R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>) y/o (R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>), independientemente entre sí, pueden formar posiblemente un monociclo de C<sub>4</sub> a C<sub>14</sub> aromático o parcial o totalmente hidrogenado, que comprende opcionalmente dentro del sistema cíclico uno, dos o tres heteroátomos, idénticos o diferentes, seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno y azufre,

con la condición de que como máximo dos de los radicales seleccionados de entre R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> representen simultáneamente un átomo de hidrógeno, y que (R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>) o (R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>) no representen simultáneamente un átomo de hidrógeno,

5 o sus sales con ácidos farmacéuticamente aceptables, para la preparación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento de enfermedades neurodegenerativas o enfermedades del desarrollo.

10 En una variante particular de la presente invención, el grupo heteroarilo es diferente de un grupo acridina o un derivado de acridina. En otra variante, el grupo heteroarilo es diferente de un tríciclo aromático.

15 El uso de derivados de fórmula (I) está destinado más particularmente al tratamiento de enfermedades neurodegenerativas o enfermedades neurodegenerativas relacionadas en las que APP y sus productos catabólicos son la causa o un factor de riesgo para el desarrollo de la patología. Los derivados de fórmula (I) se pueden usar para el tratamiento o prevención. Entre las enfermedades neurodegenerativas, se pueden citar la enfermedad de Alzheimer, el síndrome de Down, angiopatías amiloideas, demencia con cuerpos de Lewy, y enfermedad de Parkinson. De hecho, para estas dos últimas enfermedades, siempre se observan depósitos importantes de amiloide en la neocorteza de pacientes con DLB (demencia con cuerpos de Lewy) esporádica, y DLB se considera como una extensión de PD (enfermedad de Parkinson) (McKeith IG *et al.* Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996; 47: 1113-1124; McKeith *et al.* Dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurol* 2004;3:19-28 y Emre M. Dementia in Parkinson's disease: cause and treatment. *Curr Opin Neurol* 2004; 17:399-404). Por lo tanto, es probable que la corrección del factor de riesgo debido a disfunción de APP inhiba la conversión de PD en DLB. APP es también una proteína ubicua, encontrada en todos los tipos celulares, y un miembro de una familia grande que implica proteínas similares a APP, u otras proteínas con un catabolismo similar reguladas en la membrana de superficie (Notch, ErbB, N- y E-Cadherina, LRP, Syndecan, ...) (De Strooper B. (2003) Aph-1, Pen-2, and Nicastrin with Presenilin generate an active  $\gamma$ -Secretase complex. *Neuron* 38, 9-12). Por lo tanto, los derivados de fórmula (I) también se pueden usar para el tratamiento de patologías tales como el cáncer. En conjunto, la corrección de la escisión metabólica de la parte C-terminal de APP y/o proteínas similares a APP y/u otras proteínas con homologías estructurales o conformacionales con los fragmentos C-terminales de APP implica a patologías relacionadas con amiloidopatías, tauopatías, sinucleopatías, así como enfermedades de desarrollo y cáncer.

20 Los compuestos de fórmula (I) pueden comprender uno o más átomos de carbono asimétricos. De este modo, pueden existir en forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Estos enantiómeros, diastereoisómeros, así como sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

35 Los compuestos de la invención pueden existir en forma de bases libres o de sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables.

40 Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de compuestos de fórmula (I) incluyen sales de adición de bases y, cuando sea apropiado, sales de adición de ácidos. Las sales adecuadas fisiológicamente aceptables de adición de bases de compuestos de fórmula (I) incluyen sales de metales alcalinos o de metales alcalino-térreos tales como sales de sodio, potasio, calcio, y magnesio, y sales de amonio, formadas con aminoácidos (por ejemplo lisina y arginina) y bases orgánicas (por ejemplo procaína, fenilbencilamina, etanolamina, dietanolamina y N-metilglucosamina).

45 Las sales de adición de ácidos adecuadas se pueden formar con ácidos orgánicos y ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico.

50 Los compuestos de fórmula (I) y o sus sales pueden formar solvatos (por ejemplo hidratos), y la invención incluye todos los citados solvatos.

55 El término alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), como se usa en la presente memoria, se refiere a un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada, de uno a siete átomos de carbono, y sus manifestaciones cíclicas, excepto que se indique de otro modo. Incluidos en el alcance de este término están restos tales como metilo, etilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, t-butilmétilo, ciclopropilo, N-propilo, pentilo, ciclopentilo, n-hexilo, ciclohexilo, ciclohexilmétilo, 2-etilbutilo, etc.

El término halógeno se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

60 El flúor y el cloro son los átomos de halógeno preferidos en el marco de la presente invención.

65 El término alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) se refiere a un radical alcoxi formado por un radical oxígeno que posee un radical hidrocarbonado saturado, de cadena lineal o ramificada, de uno a siete átomos de carbono. Están incluidos en el alcance de esta expresión metoxi, etoxi, propoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, t-butoxi, n-pentoxi, isopentoxi, sec-pentoxi, t-pentoxi... y similares.

Entre el compuesto de fórmula (I) definida anteriormente, se pueden dar en detalles los compuestos para los cuales se prefiere el uso según lo siguiente.

5 Una primera clase de dichos compuestos de fórmula (I), en lo sucesivo denominados compuestos de fórmula (Ia), es tal que R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son átomos de hidrógeno, y R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> son idénticos y diferentes de un átomo de hidrógeno.

Entre esta primera clase de compuestos de fórmula (Ia), los compuestos para los que el uso terapéutico es el más preferido se caracterizan porque R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan de entre

- 10 - un grupo cloroquinolinilo, tal como 7-cloroquinolin-4-ilo,
- un grupo piridinilmetilo, tal como el piridin-3-ilmetilo,
- 15 - un grupo bencilo, posiblemente sustituido una o dos veces en el grupo fenilo con un grupo elegido entre un átomo de halógeno y un grupo metoxi, tal como 4-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 4-clorobencilo y 4-fluorobencilo.
- un grupo quinolinilmetilo, tal como quinolin-4-ilmetilo, y
- 20 - un grupo alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), tal como ciclopropilmetilo, isobutilo, 2-etilbutilo y heptilo.

Una segunda clase de dichos compuestos de fórmula (I), denominados en lo sucesivo compuestos de fórmula (Ib), es tal que R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son átomos de hidrógeno, y R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> son diferentes y no representan un átomo de hidrógeno.

25 Entre esta segunda clase de compuestos de fórmula (Ib), los compuestos para los que el uso terapéutico es el más preferido se caracterizan porque R<sub>2</sub> es un grupo heteroarilo, tal como 7-cloroquinolin-4-ilo, y el grupo R<sub>4</sub> es un grupo alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), tal como un grupo ciclopropilmetilo, un grupo isobutilo, un grupo terciobutilmetilo y un grupo ciclohexilmetilo.

30 Una tercera clase de dichos compuestos de fórmula (I), en lo sucesivo denominados compuestos de fórmula (Ic), es tal que R<sub>1</sub> es un átomo de hidrógeno, R<sub>2</sub> es diferente de un átomo de hidrógeno, y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son idénticos y diferentes de un átomo de hidrógeno.

35 Entre esta tercera clase de compuestos de fórmula (Ic), los compuestos para los que el uso terapéutico es el más preferido se caracterizan porque R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> representan un grupo alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), tal como un grupo isobutilo o un grupo ciclopropilmetilo, o forman con el átomo de nitrógeno un heterociclo saturado o insaturado, como por ejemplo una aziridina, una acetidina, una pirrolidina, una piperidina o un acepano, y R<sub>2</sub> representa un grupo seleccionado de entre

- 40 - un grupo bencimidazol tal como el grupo bencimidazol-2-ilo,
- un grupo pirimidina tal como el grupo pirimidin-2-ilo,
- un grupo pirazinilo tal como el grupo pirazin-2-ilo,
- 45 - un grupo purina tal como el grupo purin-6-ilo,
- un grupo quinolinilo,
- 50 - un grupo cloroquinolinilo tal como el grupo 7-cloroquinolin-4-ilo,
- un grupo acridina tal como el grupo 6-cloro-2-metoxiacridin-9-ilo,
- un grupo bencilo posiblemente sustituido uno o más veces en el grupo fenilo con un grupo seleccionado de entre un átomo de halógeno y un grupo metoxi, tal como el grupo 4-metoxibencilo, el grupo 3,4-dimetoxibencilo, el grupo 4-clorobencilo y el grupo 4-fluorobencilo,
- 55 - un grupo piridinilmetilo tal como el grupo piridin-4-ilmetilo, y
- 60 - un grupo tiazolilmetilo tal como el grupo tiazol-2-ilmetilo.

En una variante particular de la presente invención, R<sub>2</sub> es un grupo diferente de una acridina o un derivado de acridina. En otra variante, es diferente de un triciclo aromático.

Una cuarta clase de dichos compuestos de fórmula (I), en lo sucesivo denominados compuestos de fórmula (Id), es tal que R<sub>1</sub> es un átomo de hidrógeno, y R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son diferentes unos de otros y no representan un átomo de hidrógeno.

- 5 Una quinta clase de dichos compuestos de fórmula (I), en lo sucesivo denominados compuestos de fórmula (II), es tal que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son idénticos.

En el marco de la invención, n y m son posiblemente idénticos, y más preferentemente iguales a 2 ó 3 ó 4.

- 10 Más particularmente, estos compuestos se pueden seleccionar de entre:

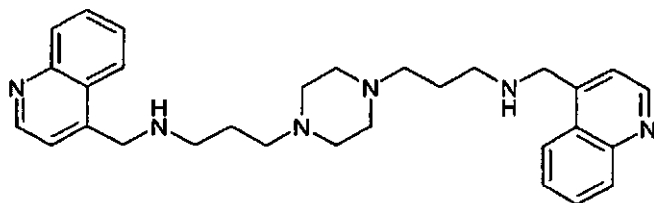
- 1,4-bis{3-[N-(7-cloroquinolin-4-il)amino]propil}piperazina,
- 1,4-bis{3-[N-(pirid-3-ilmetil)amino]propil}piperazina,
- 1,4-bis{3-[N-(3,4-dimetoxibencil)amino]propil}piperazina,
- 15 - 1,4-bis{3-[4-clorobencil)amino]propil}piperazina,
- 1,4-bis{3-[N-(quinol-4-ilmetil)amino]propil}piperazina,
- 1,4-bis{3-[N-(4-metoxibencil)amino]propil}piperazina,
- 1,4-bis{3-[N-(ciclopropilmetil)amino]propil}piperazina,
- 1,4-bis{3-[N-(isobutil)amino]propil}piperazina,
- 20 - 1,4-bis{3-[N-(2-etilbutil)amino]propil}piperazina,
- 1,4-bis{3-[N-(n-heptil)amino]propil}piperazina,
- 1,4-bis{3-[N-(4-fluorobencil)amino]propil}piperazina,
- N<sup>4</sup>-[3-(4-{3-[(ciclopropilmetil)amino]propil}piperazino)propil]-7-cloroquinolin-4-amina,
- N<sup>4</sup>-[3-(4-{3-[(isobutilamino)propil]piperazino)propil]-7-cloroquinolin-4-amina,
- 25 - N<sup>4</sup>-[3-(4-{3-[(terc-pentilamino)propil]piperazino)propil]-7-cloroquinolin-4-amina,
- N<sup>4</sup>-[3-(4-{3-[(ciclohexilmetilamino)propil]piperazino)propil]-7-cloroquinolin-4-amina,
- N<sup>4</sup>-(3-{4-{3-[(diisobutilamino)propil]piperizano)propil}-bencimidazol-2-amina,
- N<sup>4</sup>-(3-{4-{3-[(diisobutilamino)propil]piperizano)propil}-pirimidin-2-amina,
- N<sup>4</sup>-(3-{4-{3-[(diisobutilamino)propil]piperizano)propil}-pirazin-2-amina,
- 30 - N<sup>4</sup>-(3-{4-{3-[(diisobutilamino)propil]piperizano)propil}-purina-6-amina,
- N<sup>4</sup>-(3-{4-{3-[(diisobutilamino)propil]piperizano)propil}-7-cloroquinolin-4-amina,
- N<sup>4</sup>-[3-(4-{3-[di(ciclopropilmetil)amino]propil}piperizano)propil]-7-cloroquinolin-4-amina,
- N<sup>4</sup>-[3-(4-{3-[di(ciclopropilmetil)amino]propil}piperizano)propil]-6-cloro-2-metoxiacridin-9-amina,
- N<sup>4</sup>-[3-(4-{3-[(diisobutilamino)propil]piperizano)propil]-4-benciloxiamina,
- 35 - N<sup>4</sup>-[3-(4-{3-[(diisobutilamino)propil]piperizano)propil]-4-piridinilmetilamina,
- N<sup>4</sup>-[3-(4-{3-[(diisobutilamino)propil]piperizano)propil]-4-fluorobencilamina,
- N<sup>4</sup>-[3-(4-{3-[(diisobutilamino)propil]piperizano)propil]-4-clorobencilamina,
- N<sup>4</sup>-[3-(4-{3-[(diisobutilamino)propil]piperizano)propil]-2-tiazolilmetilamina,
- N<sup>1</sup>-[3-(4-{3-[(7-cloro-4-quinolil)amino]propil}piperizano)propil]-N<sup>1</sup>-ciclopropil-metilciclopropano-1-carboxamida,
- 40 - N-3-[[3-(4-{3-[(7-cloro-4-quinolil)amino]propil}piperazino)propil](ciclopropilmetil)amino]-3-oxopropil-carbamato de *terc*-butilo,
- 5-[[3-(4-{3-[(7-cloro-4-quinolil)amino]propil}piperazino)propil](ciclopropilmetil)amino]pentanonitrilo,
- N-3-[[3-(4-{3-[(7-cloro-4-quinolil)amino]propil}piperazino)propil](ciclopropilmetil)amino]propilcarbamato de *terc*-butilo,
- 45 - 1,4-bis(3-[diisobutilamino]propil)piperazina, y
- 1,4-bis(3-[diciclopropilmetilamino]propil)piperazina.
- 1,4-bis(2-[4-clorobencil)amino]etil)piperazina,
- 1,4-bis(2-[4-fluorobencil)amino]etil)piperazina,
- 1,4-bis(4-[4-clorobencil)amino]butil)piperazina,
- 50 - 1,4-bis(4-[4-fluorobencil)amino]butil)piperazina,
- N-(7-cloro-quinolin-4-il)-N-3-[4-(3-pirrolidin-1-il-propil)piperazin-1-il]propilamina,
- N-(7-cloro-quinolin-4-il)-N-3-[4-(3-piperidin-1-il-propil)piperazin-1-il]propilamina,
- N-3-[4-(3-azepan-1-il-propil)piperazin-1-il]propil-N-(7-cloro-4-quinolil)-amina,
- {3-[4-(3-Diisobutilamino-propil)-piperazin-1-il]-propil}-(6-metil-1*H*-bencimidazol-2-il)-amina,
- 55 - {3-[4-(3-Diisobutilamino-propil)-piperazin-1-il]-propil}-(6-metoxi-1*H*-bencimidazol-2-il)-amina,
- (1*H*-Bencimidazol-2-il)-{3-[4-(3-pirrolidin-1-il-propil)-piperazin-1-il]-propil}-amina,
- (1*H*-Bencimidazol-2-il)-{3-[4-(3-isobutilamino-propil)-piperazin-1-il]-propil}-amina,
- 1,4-bis{3-[N-(1*H*-Bencimidazol-2-il)amino]propil}piperazina,
- 1,4-bis{3-[N-(antr-9-ilmetil)amino]propil}piperazina,
- 60 - 1,4-bis{3-[N-(Bencil)amino]propil}piperazina,
- 1,4-bis{3-[N-(4-nitrobencil)amino]propil}piperazina,
- 1,4-bis{3-[N-(naft-2-ilmetil)amino]propil}piperazina,
- 1,4-bis{3-[N-(4-fenilbencil)amino]propil}piperazina,
- 1,4-bis{3-[N-(3,4-dibenciloxibencil)amino]propil}piperazina,
- 65 - 1,4-bis{3-[N-(fluoren-2-ilmetil)amino]propil}piperazina,
- 1,4-bis{3-[N-(benzofur-2-ilmetil)amino]propil}piperazina,

- 1,4-bis{3-[*N*-(quinol-2-ilmetil)amino]propil}piperazina,

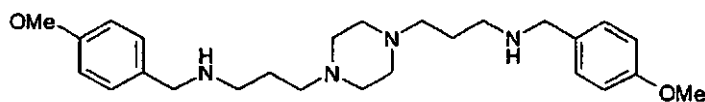
Algunos compuestos que pertenecen a cualquiera de dichas fórmulas (Ia) a (Id) y (II) definidas anteriormente forman parte de la invención.

5

Más específicamente, la actual invención también se refiere a los siguientes compuestos (1) a (21):

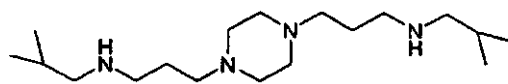


(1)

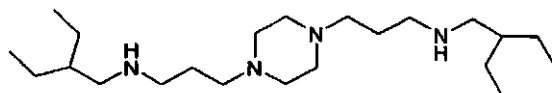


(2)

10

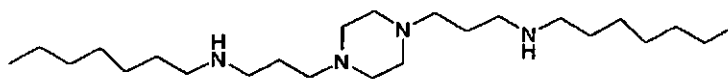


(3)

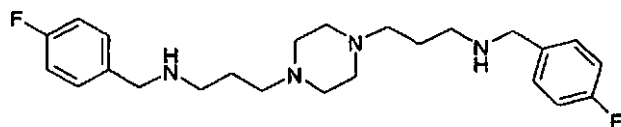


(4)

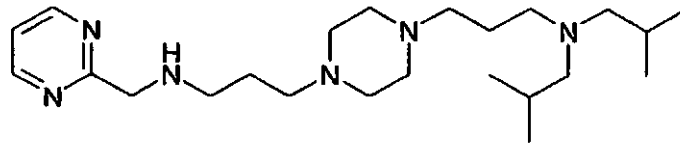
15



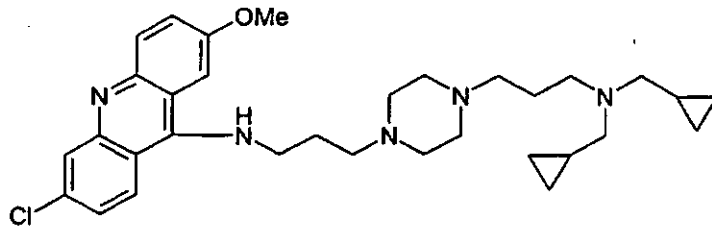
(5)



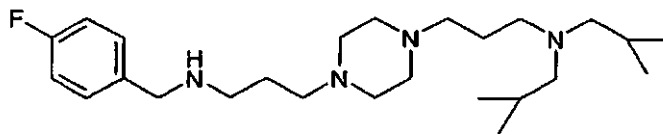
(6)



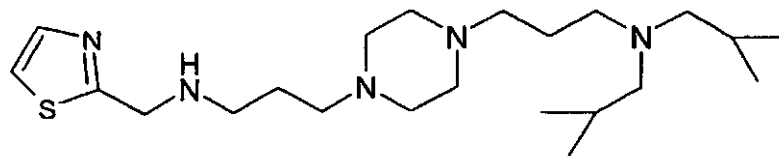
(7)



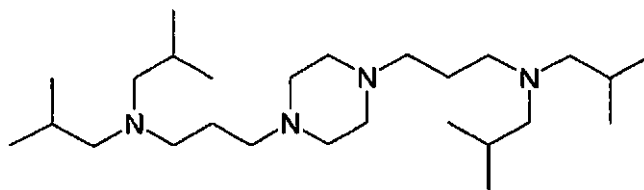
(8)



(9)



(10)

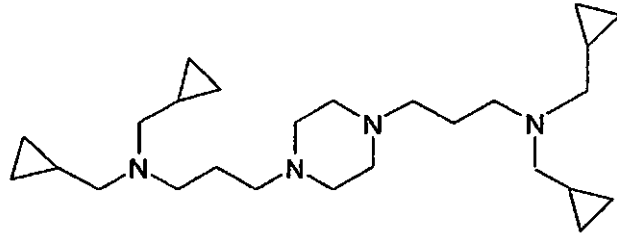


(11)

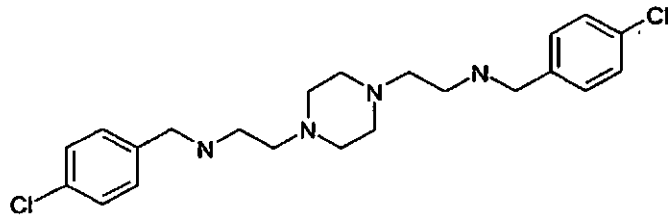
5

10

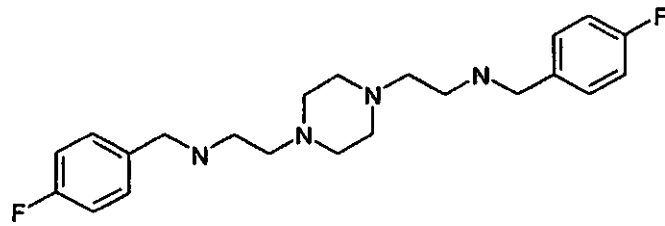




(12)

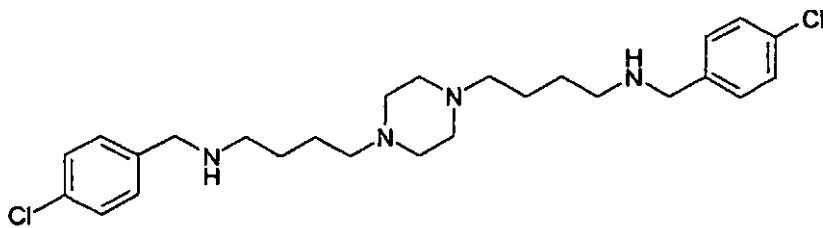


(13)

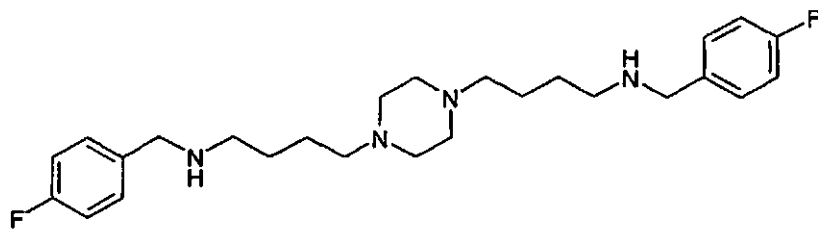


(14)

5

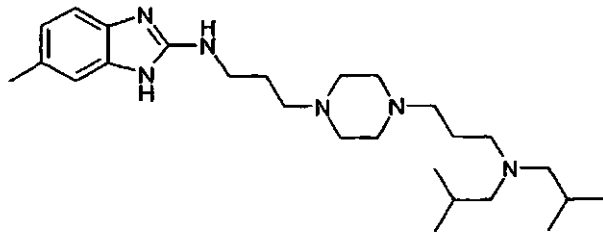


(15)

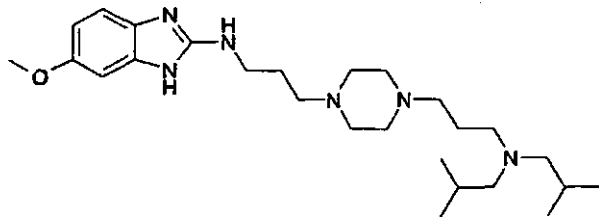


(16)

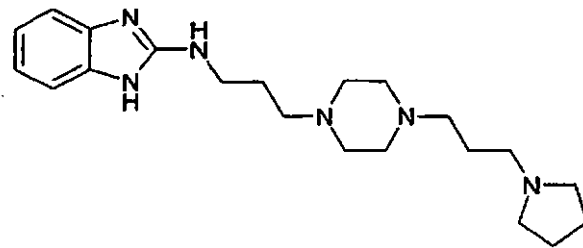
10



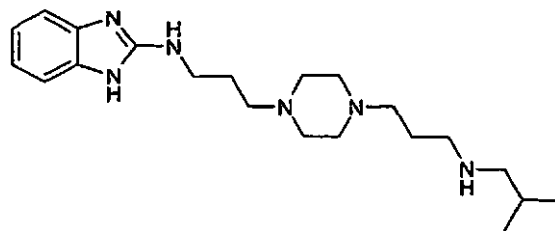
(17)



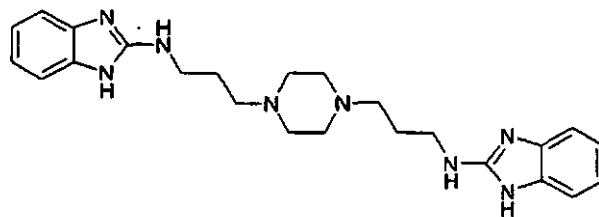
(18)



(19)



(20)



(21)

5

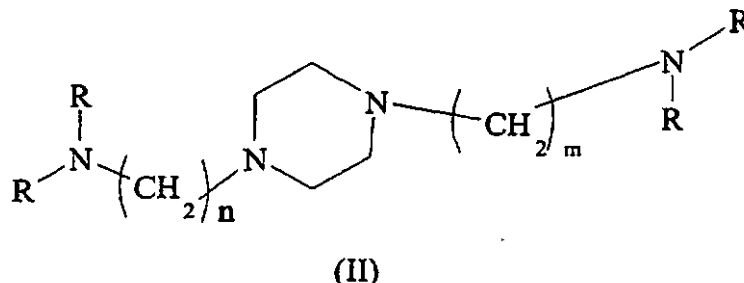
10

y sus sales con ácidos farmacéuticamente aceptables.

Según un aspecto adicional de la invención, también están englobados dentro del alcance de la invención los compuestos de fórmula (II) definida en lo sucesivo.

Por lo tanto, la invención se refiere además a compuestos de fórmula general (II)

5



10 en la que n y m son idénticos o diferentes, y representan independientemente un número entero superior o igual a 2, que oscila particularmente de 2 a 8, que oscila más preferentemente de 2 a 6, siendo más preferentemente 2, 3 ó 4, comprendiendo opcionalmente la cadena hidrocarbonada resultante uno o más heteroátomos seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno y azufre, y

en la que R se selecciona de entre

- 15
- un grupo alquilo de (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), lineal o ramificado, saturado o insaturado,
  - un grupo aralquilo,
  - un grupo arilo, o
  - un grupo heteroarilo,

20 en el que el grupo alquilo de (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) puede estar sustituido posiblemente con uno o más grupos idénticos o diferentes seleccionados de entre un halógeno, el grupo ciano, el grupo hidroxilo, el grupo nitro, el grupo amino, un grupo alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)amino, un grupo alcoxi de (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), un grupo tertbutoxicarbonilamino, un grupo HO-alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-, un grupo H<sub>2</sub>N-alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-, un grupo HO-(C=O)-, un grupo alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-O-(C=O)-, un grupo alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-(C=O)-, un grupo alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-(C=O)-alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-, un grupo HSO<sub>3</sub>-alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-, un grupo H<sub>2</sub>N-(C=O)- y un grupo H<sub>2</sub>N-(C=O)-alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-,

25

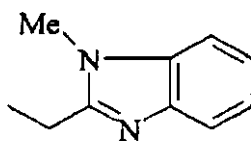
en el que el grupo arilo se selecciona de entre los grupos bencilo, fenilo, bifenilo, naftilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, indenilo e indanilo,

30 en el que el grupo heteroarilo es un monociclo aromático, un biciclo aromático, o un biciclo del cual uno de los ciclos es aromático y el otro ciclo está parcialmente hidrogenado, de 5 a 12 enlaces, que comprende, en el sistema cíclico, uno, dos o tres heteroátomos, idénticos o diferentes, seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno y azufre, y

35 en el que cada uno de estos grupos arilo o heteroarilo comprenden posiblemente una o más sustituciones, idénticas o diferentes, seleccionadas de entre un halógeno, el grupo hidroxilo, un grupo alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), un grupo alcoxi de (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), el grupo ciano, el grupo nitro, el grupo amino, un grupo alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)amino, un grupo HO-alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-, un grupo H<sub>2</sub>N-alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-, un grupo HO-(C=O)-, un grupo alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-O-(C=O)-, un grupo alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-(C=O)-, un grupo alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-(C=O)-alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-, un grupo HSO<sub>3</sub>-alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-, un grupo H<sub>2</sub>N-(C=O)- y un grupo H<sub>2</sub>N-(C=O)-alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-,

40

con la condición de que se excluyan los compuestos para los cuales R representa un grupo n-hexilo o R representa un grupo



45 y con la condición de que se excluya el compuesto en el que n y m son iguales a 2 y R es un grupo -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, y sus sales con ácidos farmacéuticamente aceptables.

En una variante particular de la presente invención, el grupo heteroarilo es diferente de un grupo acridina o un derivado de acridina. En otra variante, el grupo heteroarilo es diferente de un triciclo aromático.

En el marco de la invención, n y m son posiblemente idénticos, y más preferentemente iguales a 2 ó 3 ó 4.

Un "grupo protector" Pg significa un grupo que hace posible, por un lado, proteger una función reactiva, tal como un hidroxilo o una amina, durante una síntesis, y, por otro lado, regenerar la función reactiva intacta al final de la síntesis. Los ejemplos de grupos protectores, así como los métodos de protección y desprotección, se dan en *Protective groups in Organics Synthesis*, Green y otros, 2ª Edición (John Wiley & Sons, Inc, Nueva York).

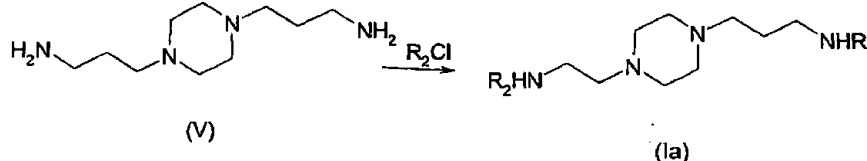
Un "grupo saliente" se puede escindir fácilmente de una molécula mediante ruptura de uniones heterolíticas, con salida de un par electrónico. Este grupo se puede sustituir fácilmente de este modo por otro grupo durante una reacción de sustitución, por ejemplo. Por lo tanto, dichos grupos son, por ejemplo, los halógenos, o grupos hidroxilo activados, tales como un mesilo, tosilo, triflato, acetilo, etc. Los ejemplos de grupos salientes como referencias relacionadas con dichas preparaciones se dan en *"Advances Organic Chemistry"* J. March, 3ª Edición, Wiley Interscience, p. 310-316.

Los siguientes esquemas ejemplifican la preparación de compuestos de fórmula (I) en la que n es igual a m, y es igual a 3. Los compuestos de fórmula (I) en la que n y m son diferentes de dicha definición se pueden preparar partiendo de la 1,4-bis(3-aminoalquil)piperazina correspondiente en lugar del compuesto de fórmula (V) como se define más abajo.

Los compuestos de fórmula general (Ia) se pueden preparar según el esquema 1 a continuación.

#### Esquema 1

((Ia);  $R_1 = R_3 = H$ ,  $R_2 = R_4 \neq H$ )



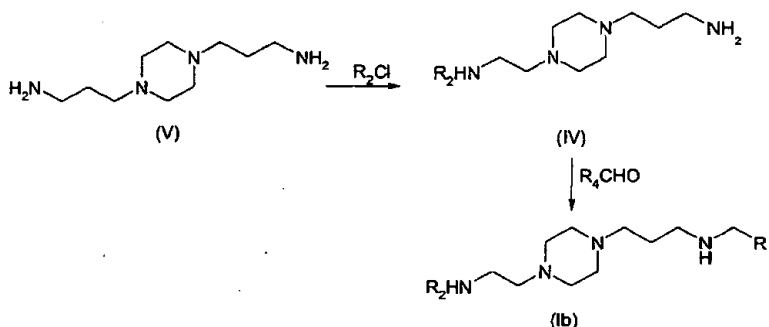
Según este procedimiento, un derivado de fórmula (V), a saber, 1,4-bis(3-aminopropil)piperazina, se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula  $R_2Cl$ , por ejemplo en presencia de  $K_2CO_3$ , por ejemplo en un disolvente DMF, por ejemplo a una temperatura que oscila entre 80 y 160°C, para obtener un compuesto de fórmula (Ia).

Otros compuestos de fórmula (Ia) se pueden obtener mediante aminación reductora de un derivado de fórmula (V), a saber, 1,4-bis(3-aminopropil)piperazina, con un aldehído de fórmula  $R_2'CHO$ , en presencia de borohidruro de sodio, en un disolvente metanol, por ejemplo a una temperatura que oscila entre 0 y 40°C, para obtener un compuesto de fórmula (Ia) (B. Bonnet *et al*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 8 (2000) 95-103).

El compuesto de fórmula general (Ib) se puede preparar según el esquema 2 a continuación.

#### Esquema 2

((Ib);  $R_1 = R_3 = H$ ,  $R_2 \neq R_4$ )



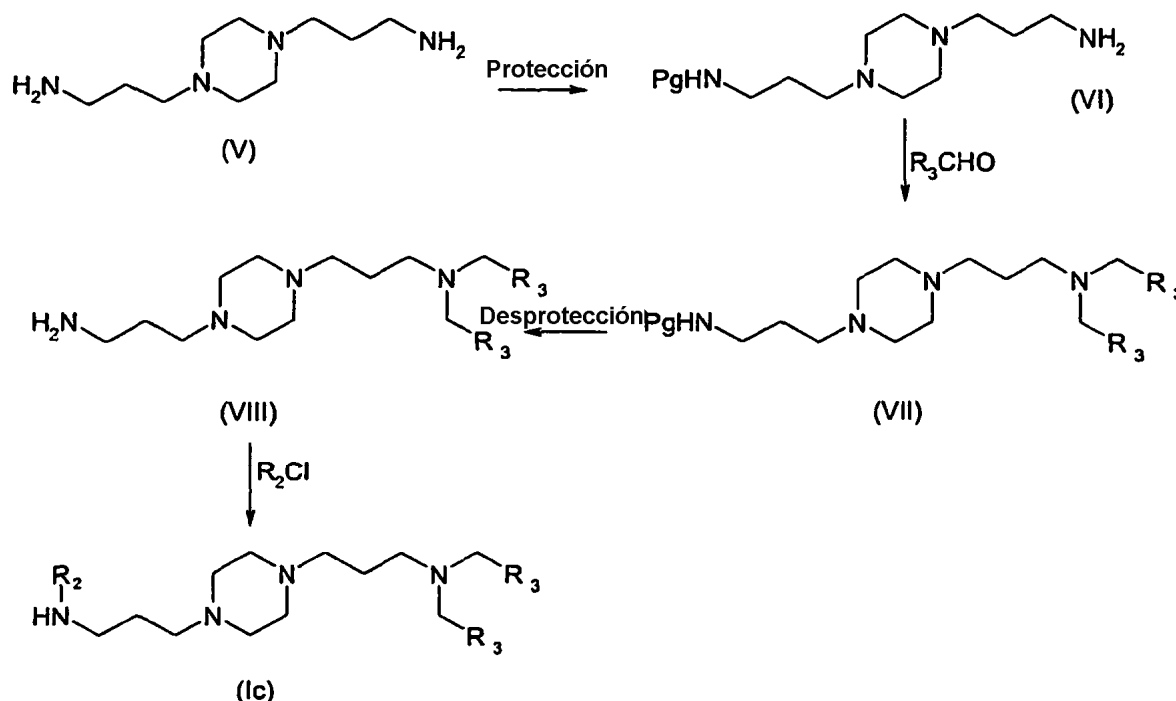
Según este procedimiento, un derivado de fórmula (V), a saber, 1,4-bis(3-aminopropil)piperazina, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula  $R_2Cl$ , por ejemplo en un disolvente pentanol, por ejemplo a una temperatura que oscila entre 80° y 60°C, para obtener el compuesto de fórmula (IV). Los compuestos de fórmula (Ib) se obtienen mediante aminación reductora de un derivado de fórmula (IV) con un aldehído de fórmula  $R_4CHO$ , en presencia de borohidruro de sodio, en un disolvente metanol, por ejemplo a una temperatura que oscila entre 0 y 40°C, para obtener un compuesto de fórmula (Ib) (A. Ryckebusch *et al*, J. Med. Chem. (2003), 46, 542-557).

El compuesto de fórmula general (Ic) se puede preparar según el esquema 3 a continuación.

10

Esquema 3

((Ic);  $R_1 = H$ ,  $R_2 \neq H$ ,  $R_3 = R_4 \neq H$ )



15

Según este procedimiento, un derivado de fórmula (V), a saber, 1,4-bis(3-aminopropil)piperazina, se hace reaccionar con dicarbonato de di-terc-butilo, por ejemplo en presencia de hidróxido sódico, por ejemplo en un disolvente dioxano, por ejemplo a una temperatura que oscila entre 0° y 25°C, para obtener el compuesto de fórmula (VI). Los compuestos de fórmula (VII) se pueden obtener mediante aminación reductora de un derivado de fórmula (VI) con un aldehído de fórmula  $R_3CHO$ , en presencia de acetoxiborohidruro de sodio, en un disolvente cloruro de metileno, por ejemplo a una temperatura que oscila entre 0 y 40°C. Los compuestos de fórmula (VIII) se pueden obtener mediante desprotección de un derivado de fórmula (VII) con un ácido trifluoroacético, en un disolvente cloruro de metileno, por ejemplo a una temperatura que oscila entre 0 y 40°C. Los compuestos de fórmula (Ic) se pueden obtener mediante reacción de un compuesto de fórmula  $R_2Cl$  con un compuesto de fórmula (VIII), en un disolvente pentanol, por ejemplo a una temperatura que oscila entre 80° y 160°C, para obtener un compuesto de fórmula (Ic).

20

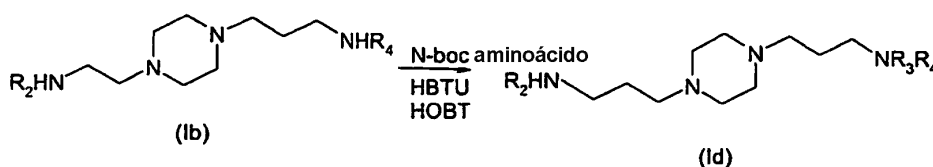
25

El compuesto de fórmula general (Id) se puede preparar según el esquema 4 más abajo.

30

Esquema 4

((Id);  $R_1 = H$ ,  $R_2 \neq R_3 \neq R_4 \neq H$ )



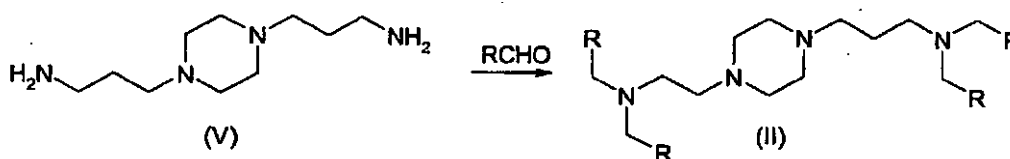
En el esquema, HOBT se refiere a hidroxibenzotriazol, y HBTU se refiere a hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio.

5 Según este procedimiento, un derivado de fórmula (Ib) se puede hacer reaccionar con N-Boc-aminoácido, por ejemplo en presencia de NOBT, HBTU y N,N-diisopropiletilamina, por ejemplo en un disolvente cloruro de metileno, por ejemplo a una temperatura que oscila entre 0° y 40°C, para obtener un compuesto de fórmula (Id).

10 El compuesto de fórmula general (II) se puede preparar según el esquema 5 a continuación.

Esquema 5

(II);  $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 \neq H$

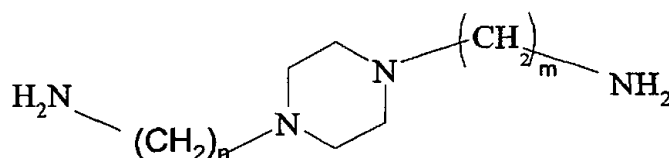


15 Según este procedimiento, un derivado de fórmula (V), a saber, 1,4-bis(3-aminopropil)piperazina, se puede hacer reaccionar con un aldehído de fórmula RCHO, por ejemplo en presencia de acetoxiborohidruro de sodio, por ejemplo en un disolvente cloruro de metileno, por ejemplo a una temperatura que oscila entre 0° y 40°C, para obtener un compuesto de fórmula (II).

Los compuestos de partida están comercialmente disponibles, o se pueden preparar según los métodos conocidos por la persona experta en la técnica.

25 Por ejemplo, el compuesto de fórmula (V) está comercialmente disponible.

Los compuestos de partida correspondientes de fórmula (IX)

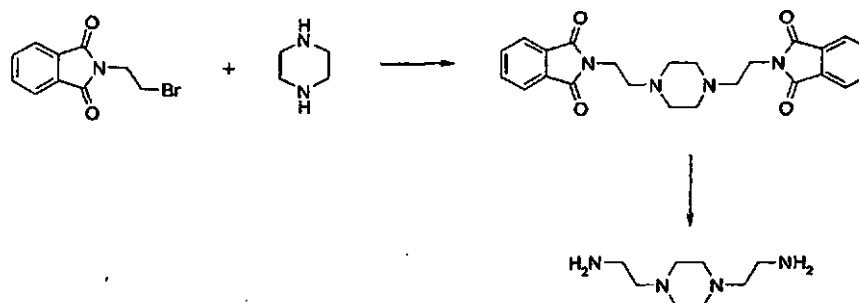


30 en la que n y m son diferentes de 3, no están comercialmente disponibles.

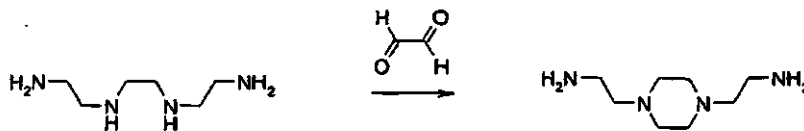
La síntesis de dicho compuesto de partida de fórmula (IX), en la que n y m son simultáneamente iguales a 2, se puede llevar a cabo por cualquiera de las dos rutas químicas resumidas en lo sucesivo en los esquemas 6 y 7:

Esquema 6

(Von Braun, Goll, *Metz Chem. Ber.* 1926, 59, 2423 - Kermack, Smith *J. Chem. Soc.* 1931, 3096 - Ganin *et al. J. Org. Chem. USSR* (Eng. Transl.) 1987, 23, 330)



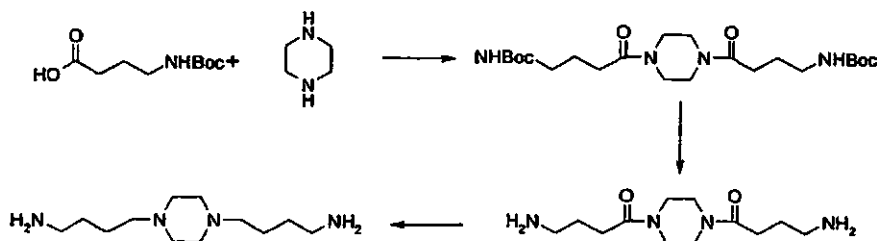
## Esquema 7

(Chuburu *et al. Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 6, 1050)

5

El compuesto de partida de fórmula (IX), en la que m y n son simultáneamente iguales a 4, se puede preparar según el siguiente esquema 8:

## Esquema 8

(Zhou *et al J. Med. Chem.* **1995**, 38, 4891)

15

La síntesis de compuestos de fórmula (IX), en la que n y m son diferentes, se puede llevar a cabo mediante síntesis en fase sólida, por ejemplo mediante el método descrito en J. Renault *et al. Tetrahedron Letters* 42 (2001) 6655-6658.

Los siguientes Ejemplos ilustran con detalle la preparación de algunos compuestos según la invención, y más particularmente compuestos elegidos entre los compuestos (1) a (13), y de fórmula (II). Las estructuras de los productos obtenidos se han confirmado mediante espectros de RMN.

Ejemplo 1

25

1,4-bis{3-[N-(7-cloroquinolin-4-il)amino]propil}piperazina

Una disolución de 4,7-dicloroquinolina (1,58 g, 8,0 mmoles) y 1,4-bis(3-aminopropil)piperazina (0,33 ml, 1,6 mmoles) en DMF (5 ml) se puso a reflujo (160°C) durante 18 h en presencia de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,77 g, 12,8 mmoles). Tras la evaporación, el medio se diluyó con HCl 1M, y se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se alcalinizó con NaHCO<sub>3</sub>, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El compuesto bruto se purificó mediante precipitación en acetato de etilo.

m/z (MALDI) = 523,2

35

Ejemplo 2

1,4-bis{3-[N-(pirid-3-ilmetil)amino]propil}piperazina

A una disolución de 1,4-bis(3-aminopropil)piperazina (0,51 ml, 2,5 mmoles) y 3-piridincarboxaldehído (561 mg, 5,24 mmoles) en etanol absoluto (20 ml) se añadieron tamices moleculares 3 Å. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h, se añadió NaBH<sub>4</sub> (1,9 g, 249,92 mmoles) en porciones, y la mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La reacción se paralizó mediante adición gota a gota de agua (20 ml), y el etanol se eliminó a presión reducida. El residuo acuoso se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con HCl 1M. Las capas acuosas combinadas se neutralizaron con NaOH 1M y se extrajeron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre óxido de aluminio neutro (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH).

m/z (MALDI) = 383,3

50

Ejemplo 3

1,4-bis{3-[N-(3,4-dimetoxibencil)amino]propil}piperazina

5 A una disolución de 1,4-bis(3-aminopropil)piperazina (0,51 ml, 2,5 mmoles) y 3,4-dimetoxibenzaldehído (871 mg, 5,24 mmoles) en etanol absoluto (20 ml) se añadieron tamices moleculares 3 Å. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h, se añadió NaBH<sub>4</sub> (1,9 g, 49,92 mmoles) en porciones, y la mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La reacción se paralizó mediante adición gota a gota de agua (20 ml), y el etanol se eliminó a presión reducida. El residuo acuoso se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con HCl 1M. Las capas acuosas combinadas se neutralizaron con NaOH 1M y se extrajeron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre óxido de aluminio neutro (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH).

m/z (MALDI) = 501,4

Ejemplo 4

1,4-bis{3-[4-clorobencil)amino]propil}piperazina

20 A una disolución de 1,4-bis(3-aminopropil)piperazina (0,51 ml, 2,5 mmoles) y 4-clorobenzaldehído (737 mg, 5,24 mmoles) en etanol absoluto (20 ml) se añadieron tamices moleculares 3 Å. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h, se añadió NaBH<sub>4</sub> (1,9 g, 49,92 mmoles) en porciones, y la mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La reacción se paralizó mediante adición gota a gota de agua (20 ml), y el etanol se eliminó a presión reducida. El residuo acuoso se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con HCl 1M. Las capas acuosas combinadas se neutralizaron con NaOH 1M y se extrajeron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre óxido de aluminio neutro (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH).

m/z (MALDI) = 449,3

Ejemplo 5 (compuesto nº 1)

1,4-bis{3-[N-(quinol-4-ilmetil)amino]propil}piperazina

35 A una disolución de 1,4-bis(3-aminopropil)piperazina (0,51 ml, 2,5 mmoles) y 4-quinolincarboxaldehído (824 mg, 5,24 mmoles) en etanol absoluto (20 ml), se añadieron tamices moleculares 3 Å. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h, se añadió NaBH<sub>4</sub> (1,9 g, 49,92 mmoles) en porciones, y la mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La reacción se paralizó mediante adición gota a gota de agua (20 ml), y el etanol se eliminó a presión reducida. El residuo acuoso se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con HCl 1M. Las capas acuosas combinadas se neutralizaron con NaOH 1M y se extrajeron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre óxido de aluminio neutro (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH).

m/z (MALDI) = 483,4

Ejemplo 6 (compuesto nº 2)

1,4-bis{3-[N-(4-metoxibencil)amino]propil}piperazina

50 A una disolución de 1,4-bis(3-aminopropil)piperazina (0,51 ml, 2,5 mmoles) y p-anisalaldehído (636 µl, 5,24 mmoles) en etanol absoluto (20 ml) se añadieron tamices moleculares 3 Å. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h, se añadió NaBH<sub>4</sub> (1,9 g, 49,92 mmoles) en porciones, y la mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La reacción se paralizó mediante adición gota a gota de agua (20 ml), y el etanol se eliminó a presión reducida. El residuo acuoso se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con HCl 1M. Las capas acuosas combinadas se neutralizaron con NaOH 1M y se extrajeron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre óxido de aluminio neutro (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH).

m/z (MALDI) = 441,3

Ejemplo 7

1,4-bis{3-[N-(ciclopropilmetil)amino]propil}piperazina

65 A una disolución de 1,4-bis(3-aminopropil)piperazina (0,51 ml, 2,5 mmoles) y ciclopropanocarboxaldehído (6392 µl, 5,24 mmoles) en etanol absoluto (20 ml) se añadieron tamices moleculares 3 Å. Después de agitar la mezcla a



temperatura ambiente durante 12 h, se añadió NaBH<sub>4</sub> (1,9 g, 49,92 mmoles) en porciones, y la mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La reacción se paralizó mediante adición gota a gota de agua (20 ml), y el etanol se eliminó a presión reducida. El residuo acuoso se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con HCl 1M. Las capas acuosas combinadas se neutralizaron con NaOH 1M y se extrajeron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre óxido de aluminio neutro (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH).

m/z (MALDI) = 309,3

10 Ejemplo 8 (compuesto nº 3)

1,4-bis{3-[N-(isobutil)amino]propil}piperazina

15 A una disolución de 1,4-bis(3-aminopropil)piperazina (0,51 ml, 2,5 mmoles) e isobutiraldehído (476 µl, 5,24 mmoles) en etanol absoluto (20 ml) se añadieron tamices moleculares 3 Å. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h, se añadió NaBH<sub>4</sub> (1,9 g, 49,92 mmoles) en porciones, y la mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La reacción se paralizó mediante adición gota a gota de agua (20 ml), y el etanol se eliminó a presión reducida. El residuo acuoso se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con HCl 1M. Las capas acuosas combinadas se neutralizaron con NaOH 1M y se extrajeron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre óxido de aluminio neutro (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH).

m/z (MALDI) = 313,3

25 Ejemplo 9 (compuesto nº 4)

1,4-bis{3-[N-(2-etilbutil)amino]propil}piperazina

30 A una disolución de 1,4-bis(3-aminopropil)piperazina (0,51 ml, 2,5 mmoles) y 2-etilbutiraldehído (645 µl, 5,24 mmoles) en etanol absoluto (20 ml) se añadieron tamices moleculares 3 Å. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h, se añadió NaBH<sub>4</sub> (1,9 g, 49,92 mmoles) en porciones, y la mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La reacción se paralizó mediante adición gota a gota de agua (20 ml), y el etanol se eliminó a presión reducida. El residuo acuoso se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con HCl 1M. Las capas acuosas combinadas se neutralizaron con NaOH 1M y se extrajeron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre óxido de aluminio neutro (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH).

m/z (MALDI) = 369,4

40 Ejemplo 10 (compuesto nº 5)

1,4-bis{3-[N-(n-heptil)amino]propil}piperazina

45 A una disolución de 1,4-bis(3-aminopropil)piperazina (0,51 ml, 2,5 mmoles) y heptanal (732 µl, 5,24 mmoles) en etanol absoluto (20 ml) se añadieron tamices moleculares 3 Å. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h, se añadió NaBH<sub>4</sub> (1,9 g, 49,92 mmoles) en porciones, y la mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La reacción se paralizó mediante adición gota a gota de agua (20 ml), y el etanol se eliminó a presión reducida. El residuo acuoso se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con HCl 1M. Las capas acuosas combinadas se neutralizaron con NaOH 1M y se extrajeron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre óxido de aluminio neutro (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH).

m/z (MALDI) = 397,4

55 Ejemplo 11 (compuesto nº 6)

1,4-bis{3-[N-(4-fluorobencil)amino]propil}piperazina

60 A una disolución de 1,4-bis(3-aminopropil)piperazina (0,51 ml, 2,5 mmoles) y 4-fluorobenzaldehído (0,59 ml, 5,5 mmoles) en etanol absoluto (20 ml) se añadieron tamices moleculares 3 Å. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 5 h, se añadió NaBH<sub>4</sub> (0,47 g, 12,5 mmoles) en porciones, y la mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La reacción se paralizó mediante adición gota a gota de agua (20 ml), y el etanol se eliminó a presión reducida. El residuo acuoso se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con HCl 1M. Las capas acuosas combinadas se neutralizaron con NaOH 1M y se extrajeron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía de capa gruesa (acetona/NH<sub>4</sub>OH: 90/10).

m/z (MALDI) = 417,3

Ejemplo 12

5

$N^4$ -[3-(4-[3-[(ciclopropilmetil)amino]propil]piperazino)propil]-7-cloroquinolin-4-amina

a)  $N^4$ -3-[4(3-aminopropil)piperazina]propil-7-cloroquinolin-4-amina (Intermedio)

10 Una disolución de 4,7-dicloroquinolina (1,0 g, 5,05 mmoles) y 1,4-bis(3-aminopropil)piperazina (3,1 ml, 15,1 mmoles) en 1-pentanol (5,5 ml) se puso a reflujo (160°C) durante 18 h. Después de enfriar, el medio se diluyó con 50 ml de  $CH_2Cl_2$ , se lavó con NaOH al 10% (3 x 50 ml), y se secó sobre  $MgSO_4$ . El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida ( $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ : 80/20/0,9).

15 m/z (MALDI) = 360,5

b)  $N^4$ -[3-(4-[3-[(ciclopropilmetil)amino]propil]piperazino)propil]-7-cloroquinolin-4-amina

20 A una disolución del compuesto obtenido en la etapa anterior (150 mg, 0,41 mmoles), en  $CH_2Cl_2$  (4 ml), se añadieron ciclopropano-1-carboxaldehído (51  $\mu$ l, 0,46 mmoles), trietilamina (26  $\mu$ l, 0,16 mmoles) y tamices moleculares 3 Å. El medio de reacción se agitó durante 3 h, y se enfrió antes de añadir  $NaBH_4$  (78 mg, 2,05 mmoles) en porciones durante 30 min. La agitación se mantuvo durante 1,5 h, se añadió agua (10 ml), y el medio se filtró. El compuesto se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $MgSO_4$ . El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía de capa gruesa ( $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ : 80/20/1,8).

25

m/z (TOF) = 416,2

Ejemplo 13

30  $N^4$ -[3-(4-[3-(isobutilamino)propil]piperazino)propil]-7-cloroquinolin-4-amina

35 A una disolución de  $N^4$ -3-[4(3-aminopropil)piperazina]propil-7-cloroquinolin-4-amina (Intermedio del Ejemplo 12) (150 mg, 0,41 mmoles), en  $CH_2Cl_2$  (4 ml), se añadieron isobutiraldehído (62  $\mu$ l, 0,46 mmoles), trietilamina (26  $\mu$ l, 0,16 mmoles) y tamices moleculares 3 Å. El medio de reacción se agitó durante 3 h y se enfrió antes de añadir  $NaBH_4$  (78 mg, 2,05 mmoles) en porciones durante 30 min. La agitación se mantuvo durante 1,5 h, se añadió agua (10 ml), y el medio se filtró. El compuesto se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $MgSO_4$ . El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía de capa gruesa ( $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ : 90/10/1,4).

40 m/z (TOF) = 418,3

Ejemplo 14

$N^4$ -[3-(4-[3-(terc-pentilamino)propil]piperazino)propil]-7-cloroquinolin-4-amina

45 A una disolución de  $N^4$ -3-[4(3-aminopropil)piperazina]propil-7-cloroquinolin-4-amina (Intermedio del Ejemplo 12) (150 mg, 0,41 mmoles), en  $CH_2Cl_2$  (4 ml), se añadieron trimetilacetaldéhído (40 mg, 0,46 mmoles), trietilamina (26  $\mu$ l, 0,16 mmoles) y tamices moleculares 3 Å. El medio de reacción se agitó durante 3 h, y se enfrió antes de añadir  $NaBH_4$  (78 mg, 2,05 mmoles) en porciones durante 30 min. La agitación se mantuvo durante 1,5 h, se añadió agua (10 ml), y el medio se filtró. El compuesto se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $MgSO_4$ . El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía de capa gruesa ( $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ : 90/10/1).

50 m/z (TOF) = 432,4

Ejemplo 15

$N^4$ -[3-(4-[3-(ciclohexilmetilamino)propil]piperazino)propil]-7-cloroquinolin-4-amina

60 A una disolución de  $N^4$ -3-[4(3-aminopropil)piperazina]propil-7-cloroquinolin-4-amina (Intermedio del Ejemplo 12) (150 mg, 0,41 mmoles), en  $CH_2Cl_2$  (4 ml), se añadieron ciclohexano-1-carboxaldehído (83  $\mu$ l, 0,46 mmoles), trietilamina (26  $\mu$ l, 0,16 mmoles) y tamices moleculares 3 Å. El medio de reacción se agitó durante 3 h, y se enfrió antes de añadir  $NaBH_4$  (78 mg, 2,05 mmoles) en porciones durante 30 min. La agitación se mantuvo durante 1,5 h, se añadió agua (10 ml), y el medio se filtró. El compuesto se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $MgSO_4$ . El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía de capa gruesa ( $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ : 90/10/1,4).

65

m/z (TOF) = 458,4

#### Ejemplo 16

5  $N^4$ -(3-{4-[3-(diisobutilamino)propil]piperizano}propil)-bencimidazol-2-amina

a)  $N^4$ -(3-{4-[3-(diisobutilamino)propil]piperizano}propil)-amina (Intermedio sintetizado en 3 etapas)

Etapa 1: Síntesis de  $N$ -(3-{4-[3-(terc-butilcarbobenciloxiamino)propil]piperizano}propil)amina

10 A una disolución de 1,4-bis(3-aminopropil)piperazina (5,0 g, 24,9 mmoles) en dioxano seco (25 ml) se añadieron gota a gota NaOH 0,5M (60 ml), y después Boc<sub>2</sub>O (150 mg, 0,41 mmoles) en dioxano seco (25 ml). El medio de reacción se agitó durante 48 h, se evaporó y se solubilizó en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se añadió NaOH 1M. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía de capa gruesa (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH: 80/20/0,9).

m/z (MALDI) = 301,3

Etapa 2: Síntesis de  $N,N$ -diisobutil- $N$ -(3-{4-[3-(terc-butilcarbobenciloxiamino)propil]piperizano}propil)amina

20 A una disolución de  $N$ -(3-{4-[3-(terc-butilcarbobenciloxiamino)propil]piperizano}propil)amina (2,86 g, 9,52 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (25 ml) se añadieron gota a gota isobutiraldehído (2,6 ml, 28,6 mmoles) y NaHB(OAc)<sub>3</sub> (6,05 g, 28,6 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (25 ml). El medio de reacción se agitó durante 18 h, y se añadió NaOH 1M (5 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía de capa gruesa (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH: 90/10/0,9).

m/z (MALDI) = 413,3

Etapa 3: Síntesis del intermedio

30 Una disolución de  $N,N$ -diisobutil- $N$ -(3-{4-[3-(terc-butilcarbobenciloxiamino)propil]piperizano}propil)amina (0,701 g, 1,70 mmoles) en TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 1/1 (20 ml) se agitó toda la noche. Tras la evaporación, se añadió trietilamina hasta la neutralización. Tras la evaporación hasta sequedad, el residuo se solubilizó en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con NaOH 2,5M, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>.

m/z (MALDI) = 313,2

b) 1-{3-[4-(3-Diisobutilamino-propil)-piperazin-1-il]-propil}-3-(2-nitrofenil)-tiourea

40 A una disolución de  $N^4$ -(3-{4-[3-(diisobutilamino)propil]piperizano}propil)amina (372 mg, 1,19 mmoles) en THF (10 ml) se añadió isotiocianato de 2-nitrofenilo (244 mg, 1,31 mmoles) en porciones, y el medio de reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Tras la evaporación, el compuesto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 90/10).

m/z (MALDI) = 493,5

c) {3-[4-(3-Diisobutilamino-propil)-piperazin-1-il]propil}-(1H-bencimidazol-2-il)-amina

50 A una disolución de tiourea (282 mg, 0,57 mmoles) en etanol absoluto (13 ml) se añadió SnCl<sub>2</sub> (217 mg, 1,14 mmoles). Después de agitar la mezcla a reflujo durante 24 h, el disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió NaOH 1M (20 ml), y la capa acuosa se extrajo varias veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH: 90/10/0,2).

m/z (MALDI) = 429,3

El compuesto se usó como su sal de oxalato

#### Ejemplo 17 (compuesto nº 7)

60  $N^4$ -(3-{4-[3-(diisobutilamino)propil]piperizano}propil)-pirimidin-2-amina

65 Una disolución de intermedio del Ejemplo 16 (175 mg, 0,56 mmoles), trietilamina (0,39 ml, 2,80 mmoles) y 2-cloropirimidina (193 mg, 1,68 mmoles) en 2-pentanol (3 ml) se puso a reflujo durante 48 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el medio se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml), la capa orgánica se lavó con NaOH 2,5M y se secó

sobre MgSO<sub>4</sub>. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía de capa gruesa (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH: 90/10/0,9).

m/z (MALDI) = 391,30

5

#### Ejemplo 18

N<sup>4</sup>-(3-{4-[3-(diisobutilamino)propil]piperizano}propil)-pirazin-2-amina

10 Una disolución de intermedio del Ejemplo 16 (190 mg, 0,61 mmoles), trietilamina (0,43 ml, 3,04 mmoles) y 2-cloropirazina (0,163 ml, 1,83 mmoles) en 2-pentanol (4 ml) se puso a reflujo durante 48 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el medio se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml), la capa orgánica se lavó con NaOH 2,5M y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía de capa gruesa (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH: 90/10/1,8).

15

m/z (MALDI) = 391,25

#### Ejemplo 19

20 N<sup>4</sup>-(3-{4-(3-(diisobutilamino)propil)piperizano}propil)-purin-6-amina

25 Una disolución de intermedio del Ejemplo 16 (220 mg, 0,71 mmoles), trietilamina (0,49 ml, 3,52 mmoles), diisopropiletilamina (0,123 ml, 0,705 mmoles) y 6-cloropurina (327 mg, 2,11 mmoles) en 2-pentanol (4 ml) se puso a reflujo durante 3 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el medio se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml), la capa orgánica se lavó con NaOH 2,5M, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía de capa gruesa (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH: 90/10/0,9).

m/z (MALDI) = 431,25

#### Ejemplo 20

N<sup>4</sup>-[3-{4-[3-(diisobutilamino)propil]piperizano}propil]-7-cloroquinolin-4-amina

35 A una disolución de N<sup>4</sup>-3-[4-(3-aminopropil)piperazina]propil-7-cloroquinolin-4-amina (Intermedio del Ejemplo 12) (150 mg, 0,41 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (1,5 ml), se añadieron gota a gota isobutiraldehído (169 µl, 1,24 mmoles) y NaHB(OAc)<sub>3</sub> (263 mg, 1,23 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (1,5 ml). El medio de reacción se agitó durante 4 h, y se añadió NaOH 1M (5 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía de capa gruesa (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH: 90/10/0,9).

40

m/z (MALDI) = 474,2

#### Ejemplo 21

45 N<sup>4</sup>-[3-(4-[3-[di(ciclopropilmetil)amino]propil]piperizano)propil]-7-cloroquinolin-4-amina

50 A una disolución de N<sup>4</sup>-3-[4-(3-aminopropil)piperazina]propil-7-cloroquinolin-4-amina (Intermedio del Ejemplo 12) (150 mg, 0,41 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (3 ml) se añadieron ciclopropano-1-carboxaldehído (139 µl, 1,24 mmoles) y NaHB(OAc)<sub>3</sub> (263 mg, 1,23 mmoles). El medio de reacción se agitó durante 4 h, y se añadió NaOH 1M (5 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía de capa gruesa (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH: 90/10/0,9).

m/z (MALDI) = 470,4

#### Ejemplo 22 (compuesto nº 8)

N<sup>4</sup>-[3-(4-[3-[di(ciclopropilmetil)amino]propil]piperizano)propil]-6-cloro-2-metoxiacridin-9-amina

60

a) N<sup>4</sup>-3-[4-(3-aminopropil)piperazina]propil-6-cloro-2-metoxiacridin-9-amina (Intermedio)

Una disolución de 6,9-dicloro-2-metoxiacridina (1,0 g, 3,6 mmoles) y 1,4-bis(3-aminopropil)piperazina (2,2 ml, 10,8 mmoles) en 1-pentanol (18 ml) se puso a reflujo (160°C) durante 4 h. Después de enfriar, el medio se diluyó con 50 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con NaOH al 10% (3 x 50 ml), y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH/NH<sub>4</sub>OH: 80/20/0,9).

65

b) N<sup>4</sup>-[3-(4-[3-[di(ciclopropilmetil)amino]propil]piperizano)propil]-6-cloro-2-metoxiacridin-9-amina

5 A una disolución del intermedio obtenido en la etapa anterior (238 mg, 0,54 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (1,5 ml) se añadieron ciclopropano-1-carboxaldehído (160 µl, 2,15 mmoles) y NaHB(OAc)<sub>3</sub> (456 mg, 2,15 mmoles). El medio de reacción se agitó durante 4 h, y se añadió NaOH 1M (5 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía de capa gruesa (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH: 90/10/0,9).

m/z (MALDI) = 550,16

10 Ejemplo 23

N<sup>4</sup>-[3-(4-{3-[diisobutilamino]propil}piperizano)propil]-4-benciloxiamina

15 A una disolución del intermedio obtenido en el ejemplo 16 (150 mg, 0,48 mmoles) en metanol seco (3 ml) se añadieron para-anisalaldehído (64 µl, 0,53 mmoles), trietilamina (27 µl, 0,19 mmoles) y tamices moleculares 3 Å. El medio de reacción se agitó durante 3 h, y se enfrió hasta 0°C. Se añadió NaBH<sub>4</sub> (109 mg, 2,89 mmoles) en porciones durante 30 min. Después de agitar 1,5 h, la reacción se hidrolizó con agua (10 ml), se filtró y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía de capa gruesa (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH: 80/20/0,9).

20 m/z (MALDI) = 433,27

El compuesto se usó como su sal de oxalato.

25 Ejemplo 24

N<sup>4</sup>-[3-(4-{3-[diisobutilamino]propil}piperizano)propil]-4-piridinilmetilamina

30 A una disolución del intermedio obtenido en el ejemplo 16 tetrahidroclorhidruro (150 mg, 0,48 mmoles) en metanol seco (3 ml) se añadieron 4-piridincarboxaldehído (35 µl, 0,33 mmoles) y tamices moleculares 3 Å. El medio de reacción se agitó durante 3 h, y se enfrió hasta 0°C. Se añadió NaBH<sub>4</sub> (75 mg, 1,97 mmoles) en porciones durante 30 min. Después de agitar 1,5 h, la reacción se hidrolizó con agua (10 ml), se filtró, y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía de capa gruesa (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH: 90/10/1,8).

35 m/z (MALDI) = 404,2

Ejemplo 25 (compuesto nº 9)

40 N<sup>4</sup>-[3-(4-{3-[diisobutilamino]propil}piperizano)propil]4-fluorobencilamina

45 A una disolución del intermedio obtenido en ejemplo 16 (150 mg, 0,48 mmoles) en etanol seco (6 ml) se añadieron 4-fluorobenzaldehído (57 µl, 0,53 mmoles) y tamices moleculares 3 Å. El medio de reacción se agitó durante 5 h, y se enfrió hasta 0°C. Se añadió NaBH<sub>4</sub> (46 mg, 1,2 mmoles) en porciones. Después de agitar 12 h, la reacción se paralizó mediante adición gota a gota de agua (10 ml), y el etanol se eliminó a presión reducida. El residuo acuoso se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con HCl 1M. Las capas acuosas combinadas se neutralizaron con NaOH 1M, y se extrajeron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía de capa gruesa (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH: 90/10/1).

50 m/z (MALDI) = 421,4

Ejemplo 26

55 N<sup>4</sup>-[3-(4-{3-[diisobutilamino]propil}piperizano)propil]-4-clorobencilamina

60 A una disolución del intermedio obtenido en ejemplo 16 (150 mg, 0,48 mmoles) en etanol seco (6 ml) se añadieron 4-clorobenzaldehído (74 mg, 0,53 mmoles) y tamices moleculares 3 Å. El medio de reacción se agitó durante 5 h, y se enfrió hasta 0°C. Se añadió NaBH<sub>4</sub> (46 mg, 1,2 mmoles) en porciones. Después de agitar 12 h, la reacción se paralizó mediante adición gota a gota de agua (10 ml), y el etanol se eliminó a presión reducida. El residuo acuoso se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con HCl 1M. Las capas acuosas combinadas se neutralizaron con NaOH 1M, y se extrajeron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía de capa gruesa (acetato de etilo/MeOH/NH<sub>4</sub>OH: 90/10/2).

65 m/z (MALDI) = 437,4

Ejemplo 27 (compuesto nº 10)

N<sup>4</sup>-[3-(4-[3-(diisobutilamino)propil]piperizano)propil]-2-tiazolilmetilamina

5 A una disolución del intermedio obtenido en ejemplo 16 (150 mg, 0,48 mmoles) en etanol seco (6 ml), se añadieron 2-tiazol-carboxaldehído (47 µl, 0,53 mmoles) y tamices moleculares 3 Å. El medio de reacción se agitó durante 5 h, y se enfrió hasta 0°C. Se añadió NaBH<sub>4</sub> (46 mg, 1,2 mmoles) en porciones. Después de agitar 12 h, la reacción se paralizó mediante adición gota a gota de agua (10 ml), y el etanol se eliminó a presión reducida. El residuo acuoso se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con HCl 1M. Las capas acuosas combinadas se neutralizaron con NaOH 1M, y se extrajeron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía de capa gruesa (acetato de etilo/MeOH/NH<sub>4</sub>OH: 90/10/2).

m/z (MALDI) = 410,4

Ejemplo 28

N<sup>1</sup>-[3-(4-[3-(7-cloro-4-quinolil)amino]propil]piperizano)propil]-N<sup>1</sup>-ciclopropil-metilciclopropano-1-carboxamida

20 A una disolución de compuesto del ejemplo 12 (150 mg, 0,36 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (4 ml) se añadieron ácido ciclopropanocarboxílico (50 ml, 0,54 mmoles), HBTU (314 mg, 0,82 mmoles), HOBT (112 mg, 0,82 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (361 µl, 2,05 mmoles). El medio de reacción se agitó durante 4 h, se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml), y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> 1M (2 x 25 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía de capa gruesa (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH: 90/10/0,9).

m/z (MALDI) = 484,4

Ejemplo 29

30 N-3-[[3-(4-[3-(7-cloro-4-quinolil)amino]propil]piperazino)propil](ciclopropilmetil)amino]-3-oxopropilcarbamato de *terc*-butilo

35 A una disolución de compuesto del ejemplo 12 (150 mg, 0,36 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (4 ml) se añadieron Boc-β-alanina (102 mg, 0,54 mmoles), HBTU (314 mg, 0,82 mmoles), HOBT (112 mg, 0,82 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (361 µl, 2,05 mmoles). El medio de reacción se agitó durante 4 h, se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml), y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> 1M (2 x 25 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía de capa gruesa (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH: 90/10/0,9).

m/z (MALDI) = 587,2

Ejemplo 30

5-[[3-(4-[3-(7-cloro-4-quinolil)amino]propil]piperazino)propil](ciclopropilmetil)amino}pentanonitrilo

45 Una disolución de compuesto del ejemplo 12 (150 mg, 0,36 mmoles), 1-etilpiperidina (247 µl, 1,8 mmoles) y 5-clorovaleronitrilo (58 µl, 0,72 mmoles) en acetonitrilo (4 ml) se agitó a 40°C durante 6 h. Tras la evaporación, el residuo bruto se solubilizó en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con NaOH 1M. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía de capa gruesa (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH: 90/10/0,9).

m/z = 497,5

Ejemplo 31

55 N-3-[[3-(4-[3-(7-cloro-4-quinolil)amino]propil]piperazino)propil](ciclopropilmetil)amino}propilcarbamato de *terc*-butilo

*a) N-Boc-aminopropanal (Intermedio sintetizado en 2 etapas)*

*Etapas 1: Síntesis de N-Boc-aminopropan-3-ol*

60 Una disolución de aminopropanol (1,02 ml, 13,3 mmoles), Boc<sub>2</sub>O (3,2 g, 14,6 mmoles) en dioxano/NaOH 0,5 M: 1/1 (48,8 ml) se agitó toda la noche. Tras la evaporación, el residuo bruto se solubilizó en acetato de etilo y se lavó con ácido cítrico. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se evaporó para producir el compuesto esperado.

*Etapas 2: Síntesis del intermedio*

65

Una disolución de N-Boc-aminopropan-3-ol (0,5 g, 2,83 mmoles) y PCC (clorocromiato de piridinio) (0,91 g, 4,24 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (15 ml) se agitó durante 4 h. Tras la evaporación, el residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (ciclohexano/AcOEt: 1/1), para producir el compuesto esperado como polvo blanco.

5 *b) N-3-[[3-(4-[3-(7-Cloro-4-quinolil)amino]propil)piperazino]propil](ciclopropilmetil)amino]propilcarbamato de terc-butilo*

10 A una disolución de N-Boc-aminopropanal (94 g, 0,54 mmoles) y compuesto del ejemplo 12 (150 mg, 0,36 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (4 ml) se añadió NaHB(OAc)<sub>3</sub> (229 mg, 1,08 mmoles). El medio de reacción se agitó durante 4 h, y se añadió NaOH 1M (5 ml). La capa orgánica se lavó con NaOH 1M, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía de capa gruesa (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH: 80/20/0,9).

m/z (TOF)= 573,3

15 Ejemplo 32 (compuesto nº 11)

1,4-bis(3-[diisobutilamino]propil)piperazina

20 A una disolución de 1,4-bis(3-aminopropil)piperazina (200 mg, 1,0 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (15 ml) se añadieron isobutiraldehído (818 µl, 6,0 mmoles) y NaHB(OAc)<sub>3</sub> (1,27 g, 6,0 mmoles). El medio de reacción se agitó durante 4 h, y se añadió NaOH 1M (25 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía de capa gruesa (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH: 90/10/0,9).

25 m/z (MALDI) = 425,4

Ejemplo 33 (compuesto nº 12)

1,4-bis(3-[dicropropilmetilamino]propil)piperazina

30 A una disolución de 1,4-bis(3-aminopropil)piperazina (400 µl, 1,94 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (30 ml) se añadieron ciclopropanocarboxaldehído (871 µl, 11,6 mmoles) y NaHB(OAc)<sub>3</sub> (2,47 g, 11,6 mmoles). El medio de reacción se agitó durante 4 h, y se añadió NaOH 1M (75 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH: 90/10/1).

35 m/z (MALDI) = 417,4

Ejemplo 34 (compuesto nº 13)

40 1,4-bis{2-[4-clorobencil)amino]etil}piperazina

45 A una disolución de 1,4-bis(2-aminoetil)piperazina (0,43 g, 2,5 mmoles) y 4-clorobenzaldehído (737 mg, 5,24 mmoles) en etanol absoluto (20 ml) se añadieron tamices moleculares 3 Å. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h, se añadió NaBH<sub>4</sub> (1,9 g, 49,92 mmoles) en porciones, y la mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La reacción se paralizó mediante adición gota a gota de agua (20 ml), y el etanol se eliminó a presión reducida. El residuo acuoso se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con HCl 1M. Las capas acuosas combinadas se neutralizaron con NaOH 1M, y se extrajeron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía de capa gruesa (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 80/20).

50 m/z (MALDI) = 421,4

Ejemplo 35 (compuesto nº 14)

55 1,4-bis{2-[4-fluorobencil)amino]etil}piperazina

60 A una disolución de 1,4-bis(2-aminoetil)piperazina (0,43 g, 2,5 mmoles) y 4-fluorobenzaldehído (0,59 ml, 5,5 mmoles) en etanol absoluto (20 ml) se añadieron tamices moleculares 3 Å. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 5 h, se añadió NaBH<sub>4</sub> (0,47 g, 12,5 mmoles) en porciones, y la mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La reacción se paralizó mediante adición gota a gota de agua (20 ml), y el etanol se eliminó a presión reducida. El residuo acuoso se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con HCl 1M. Las capas acuosas combinadas se neutralizaron con NaOH 1M, y se extrajeron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía de capa gruesa (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 80/20).

65 m/z (MALDI) = 389,5

Ejemplo 36 (compuesto nº 15)

1,4-bis{4-[4-clorobencil)amino]butil}piperazina

A una disolución de 1,4-bis(4-aminobutil)piperazina (0,57 g, 2,5 mmoles) y 4-clorobenzaldehído (737 mg, 5,24 mmoles) en etanol absoluto (20 ml) se añadieron tamices moleculares 3 Å. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h, se añadió NaBH<sub>4</sub> (1,9 g, 49,92 mmoles) en porciones, y la mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La reacción se paralizó mediante adición gota a gota de agua (20 ml), y el etanol se eliminó a presión reducida. El residuo acuoso se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con HCl 1M. Las capas acuosas combinadas se neutralizaron con NaOH 1M, y se extrajeron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía de capa gruesa (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH: 80/20/0,9).

m/z (MALDI) = 477,3

Ejemplo 37 (compuesto nº 16)

1,4-bis{4-[4-fluorobencil)amino]butil}piperazina

A una disolución de 1,4-bis(4-aminobutil)piperazina (0,57 g, 2,5 mmoles) y 4-fluorobenzaldehído (0,59 ml, 5,5 mmoles) en etanol absoluto (20 ml) se añadieron tamices moleculares 3 Å. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 5 h, se añadió NaBH<sub>4</sub> (0,47 g, 12,5 mmoles) en porciones, y la mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La reacción se paralizó mediante adición gota a gota de agua (20 ml), y el etanol se eliminó a presión reducida. El residuo acuoso se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con HCl 1M. Las capas acuosas combinadas se neutralizaron con NaOH 1M, y se extrajeron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía de capa gruesa (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH: 80/20/0,9).

m/z (MALDI) = 445,6

Ejemplo 38

*N*-(7-cloro-quinolin-4-il)-*N*-3-[4-(3-pirrolidin-1-il-propil)piperazin-1-il]propilamina

A una disolución de 1,4-bis{3-[*N*-(7-cloroquinolin-4-il)amino]propil}piperazina, descrita en el ejemplo 1 (0,15 g, 0,41 mmoles), se añadió 1,4-dibromobutano (0,06 ml, 0,5 mmoles) en DMF (5 ml), y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (287 mg, 2,07 mmoles). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 48 h, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se solubilizó en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> 1M, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía de capa gruesa (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH: 80/20/2,7).

m/z (MALDI) = 416,2

Ejemplo 39

*N*-(7-cloro-quinolin-4-il)-*N*-3-[4-(3-piperidin-1-il-propil)piperazin-1-il]propilamina

A una disolución de 1,4-bis{3-[*N*-(7-cloroquinolin-4-il)amino]propil}piperazina, descrita en el ejemplo 1 (0,15 g, 0,41 mmoles), se añadió 1,5-dibromopentano (0,068 ml, 0,5 mmoles) en DMF (5 ml), y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (287 mg, 2,07 mmoles). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 48 h, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se solubilizó en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> 1M, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía de capa gruesa (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH: 80/20/2,7).

m/z (MALDI) = 430,2

Ejemplo 40

*N*-3-[4-(3-azepan-1-il-propil)piperazin-1-il]propil-*N*-(7-cloro-4-quinolil)-amina

A una disolución de 1,4-bis{3-[*N*-(7-cloroquinolin-4-il)amino]propil}piperazina, descrita en ejemplo 1 (0,15 g, 0,41 mmoles), se añadió 1,6-dibromohexano (0,077 ml, 0,5 mmoles) en DMF (5 ml), y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (287 mg, 2,07 mmoles). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 48 h, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se solubilizó en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> 1M, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía de capa gruesa (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH: 80/20/2,7).

m/z (MALDI) = 444,1



Ejemplo 41 (compuesto nº 17)

5 {3-[4-(3-Diisobutilamino-propil)-piperazin-1-il]-propil}-(6-metil-1H-bencimidazol-2-il)-amina

a) 1-{3-[4-(3-Diisobutilamino-propil)-piperazin-1-il]-propil}-3-(4-metil-2-nitro-fenil)-tiourea (intermedio)

10 Una disolución de N<sup>4</sup>-(3-[4-(diisobutilamino)propil]piperizano)propil)-amina (intermedio del ejemplo 16) (103 mg, 0,33 mmoles) e isotiocianato de 4-metil-2-nitrofenilo (128 mg, 0,66 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Se añadió NaOH 1M hasta pH alcalino. La capa orgánica se lavó con NaOH 0,5M, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía de capa gruesa (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 90/10).

m/z (MALDI) = 507,3

15 b) {3-[4-(3-Diisobutilamino-propil)-piperazin-1-il]-propil}-(6-metil-1H-bencimidazol-2-il)-amina

A una disolución de tiourea (289 mg, 0,57 mmoles) en etanol absoluto (13 ml) se añadió SnCl<sub>2</sub> (217 mg, 1,14 mmoles). Después de agitar la mezcla a reflujo durante 24 h, el disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió NaOH 1M (20 ml), y la capa acuosa se extrajo varias veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH: 90/10/0,2).

m/z (MALDI) = 443,4

25 Ejemplo 42 (compuesto nº 18)

{3-[4-(3-Diisobutilamino-propil)-piperazin-1-il]-propil}-(6-metoxi-1H-bencimidazol-2-il)-amina

a) 1-{3-[4-(3-Diisobutilamino-propil)-piperazin-1-il]-propil}-3-(4-metoxi-2-nitro-fenil)-tiourea (intermedio)

30 Una disolución de N<sup>4</sup>-(3-[4-(diisobutilamino)propil]piperizano)propil)-amina (intermedio del ejemplo 16) (103 mg, 0,33 mmoles) e isotiocianato de 4-metoxi-2-nitrofenilo (139 mg, 0,66 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Se añadió NaOH 1M hasta pH alcalino. La capa orgánica se lavó con NaOH 0,5M, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía de capa gruesa (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 90/10).

35 m/z (MALDI) = 523,3

b) {3-[4-(3-Diisobutilamino-propil)-piperazin-1-il]-propil}-(6-metoxi-1H-bencimidazol-2-il)-amina

40 A una disolución de tiourea (298 mg, 0,57 mmoles) en etanol absoluto (13 ml) se añadió SnCl<sub>2</sub> (217 mg, 1,14 mmoles). Después de agitar la mezcla a reflujo durante 24 h, el disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió NaOH 1M (20 ml), y la capa acuosa se extrajo varias veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH: 90/10/0,2).

45 m/z (MALDI) = 459,4

Ejemplo 43 (compuesto nº 19)

50 (1H-Bencimidazol-2-il)-{3-[4-(3-pirrolidin-1-il-propil)-piperazin-1-il]-propil}-amina

a) {3-[4-(3-Amino-propil)-piperazin-1-il]-propil}-(1H-bencimidazol-2-il)-amina (Intermedio sintetizado en 3 etapas)

55 *Etapa 1: Síntesis de éster terc-butílico del ácido [3-(4-{3-[3-(2-Nitro-fenil)-tioureido]-propil]-piperazin-1-il)-propil]-carbámico*

Se disolvió N-(3-[4-[3-(terc-butylcarbocobenciloxiamino)propil]piperizano)propil)amina (sintetizado para el ejemplo 16) (0,5 g, 1,17 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> recientemente destilado (30 ml). Se añadió isotiocianato de 2-nitrofenilo (0,6 g, 3,33 mmoles) mediante pequeñas porciones. La disolución amarilla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Después se añadió una disolución 1,0M de hidróxido sódico hasta pH 12-13. La capa orgánica se lavó tres veces con una disolución 0,5M de hidróxido sódico (3 x 20 ml). Después se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (AcOEt/MeOH: 85/15).

65 m/z (MALDI) = 481,4

*Etapa 2: Síntesis del éster terc-butílico del ácido (3-[4-[3-(1H-bencimidazol-2-ilamino)-propil]-piperazin-1-il]-propil)-carbámico*

5 Se disolvió éster terc-butílico del ácido [3-(4-[3-[3-(2-nitro-fenil)-tioureido]-propil]-propil)-carbámico (0,45 g, 0,93 mmoles) en etanol absoluto (50 ml), y después se añadió cloruro de estaño anhidro (0,35 g, 1,87 mmoles). La disolución se calentó hasta reflujo. Después de 48 h, la mezcla resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml), se ajustó hasta pH 8-9 con NaOH 1M, y la capa orgánica se lavó con agua (3 x 25 ml). Después se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 9/1/0,1).

m/z (MALDI) = 417,4

*Etapa 3: Síntesis del intermedio*

15 Se disolvió éster terc-butílico del ácido (3-[4-[3-(1H-bencimidazol-2-ilamino)-propil]-piperazin-1-il]-propil)-carbámico (0,2 g, 0,5 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml). Después se añadió ácido trifluoroacético (0,38 ml, 5 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. El disolvente y el exceso de TFA se eliminaron a presión reducida, y el sólido resultante se trituró en hexano y se filtró.

20 m/z (MALDI) = 317,3

*b) (1H-Bencimidazol-2-il)-{3-[4-(3-pirrolidin-1-il-propil)-piperazin-1-il]-propil}-amina*

25 Se disolvió [3-[4-(3-amino-propil)-piperazin-1-il]-propil]-(1H-bencimidazol-2-il)-amina (intermedio) (65 mg, 0,021 mmoles) en DMF anhidra (20 ml) en presencia de carbonato de potasio (142 mg, 1,0 mmoles). Se añadió 1,4-dibromobutano (0,03 ml, 0,25 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. La disolución se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida.

30 m/z (MALDI) = 371,3

Ejemplo 44 (compuesto nº 20)*(1H-Bencimidazol-2-il)-{3-[4-(3-isobutilamino-propil)-piperazin-1-il]-propil}-amina*

35 A una disolución de [3-[4-(3-amino-propil)-piperazin-1-il]-propil]-(1H-bencimidazol-2-il)-amina (Intermedio del ejemplo 44) (130 mg, 0,41 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml) se añadieron isobutiraldehído (62 µl, 0,46 mmoles), trietilamina (26 µl, 0,16 mmoles) y tamices moleculares 3 Å. El medio de reacción se agitó durante 3 h, y se enfrió antes de añadir NaBH<sub>4</sub> (78 mg, 2,05 mmoles) en porciones durante 30 min. La agitación se mantuvo durante 1,5 h, se añadió agua (10 ml), y el medio se filtró. El compuesto se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía de capa gruesa (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH: 90/10/1,2).

45 m/z (TOF) = 433,3

Ejemplo 45 (compuesto nº 21)*1,4-bis{3-[N-(1H-Bencimidazol-2-il)amino]propil}piperazina*

50 *a) 1,4-bis{3-[4-metoxi-2-nitro-fenil]-tiourea}propil}piperazina (intermedio)*

Se disolvió 1,4-bis(3-aminopropil)-piperazina (1,0 g, 5 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> recientemente destilado (50 ml). Se añadió isotiocianato de 2-nitro-fenilo (3,6 g, 20 mmoles) mediante pequeñas porciones. La disolución amarilla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Se añadió una disolución 1M de hidróxido sódico hasta pH 12-13. La capa orgánica se lavó con una disolución 0,5M de hidróxido sódico (3 x 50 ml). Después se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 9/1).

60 m/z (MALDI) = 561,3

*b) 1,4-bis{3-[N-(1H-Bencimidazol-2-il)amino]propil}piperazina*

A una disolución de bis-tiourea (0,5 g, 0,9 mmoles) en etanol absoluto (50 ml) se añadió SnCl<sub>2</sub> (0,68 g, 3,6 mmoles). Después de 48 h, la mezcla resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml), se ajustó hasta el pH 8-9 con NaOH 1M, y la capa

orgánica se lavó con agua (3 x 25 ml). Después se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH: 9/1/0,1).

m/z (MALDI) = 433,3

5

#### Ejemplo 46

1,4-bis{3-[N-(antr-9-ilmetil)amino]propil}piperazina

10 A una disolución de 1,4-bis(3-aminopropil)piperazina (0,513 ml, 2,49 mmoles) y 9-antracenaldehído (1,080 g, 5,24 mmoles) en etanol absoluto (20 ml) se añadieron tamices moleculares 3Å (5 g). Después de agitar la mezcla durante 12 h a temperatura ambiente, se añadió borohidruro de sodio (1,9 g, 49,9 mmoles), y la mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se paralizó mediante adición gota a gota de agua (20 ml), y el etanol se eliminó a presión reducida. El residuo acuoso se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 ml), y las capas orgánicas combinadas se extrajeron con HCl 1N (2 x 50 ml). Las capas acuosas combinadas se neutralizaron con NaOH 1N (50 ml), y se extrajeron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se evaporaron hasta sequedad, y el residuo oleoso se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (óxido de aluminio neutro, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 90/10).

20 m/z (MALDI) = 581,36

#### Ejemplo 47

1,4-bis{3-[N-(Bencil)amino]propil}piperazina

25

A una disolución de 1,4-bis(3-aminopropil)piperazina (0,513 ml, 2,49 mmoles) y benzaldehído (0,532 ml, 5,24 mmoles) en etanol absoluto (20 ml) se añadieron tamices moleculares 3Å (5 g). Después de agitar la mezcla durante 12 h a temperatura ambiente, se añadió borohidruro de sodio (1,9 g, 49,9 mmoles), y la mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se paralizó mediante adición gota a gota de agua (20 ml), y el etanol se eliminó a presión reducida. El residuo acuoso se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 ml), y las capas orgánicas combinadas se extrajeron con HCl 1N (2 x 50 ml). Las capas acuosas combinadas se neutralizaron con NaOH 1N (50 ml), y se extrajeron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se evaporaron hasta sequedad, y el residuo oleoso se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (óxido de aluminio neutro, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 90/10).

35

m/z (MALDI) = 381,3

#### Ejemplo 48

40 1,4-bis{3-[N-(4-nitrobencil)amino]propil}piperazina

A una disolución de 1,4-bis(3-aminopropil)piperazina (0,513 ml, 2,49 mmoles) y 4-nitrobenzaldehído (792 mg, 5,24 mmoles) en etanol absoluto (20 ml) se añadieron tamices moleculares 3Å (5 g). Después de agitar la mezcla durante 12 h a temperatura ambiente, se añadió borohidruro de sodio (1,9 g, 49,9 mmoles), y la mezcla se agitó durante 12 h a reflujo. Después, la mezcla de reacción se paralizó mediante adición gota a gota de agua (20 ml), y el etanol se eliminó a presión reducida. El residuo acuoso se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 ml), y las capas orgánicas combinadas se extrajeron con HCl 1N (2 x 50 ml). Las capas acuosas combinadas se neutralizaron con NaOH 1N (50 ml), y se extrajeron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se evaporaron hasta sequedad, y el residuo oleoso se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (óxido de aluminio neutro, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 90/10).

50

m/z (MALDI) = 471,3

#### Ejemplo 49

55

1,4-bis{3-[N-(naft-2-ilmetil)amino]propil}piperazina

A una disolución de 1,4-bis(3-aminopropil)piperazina (0,513 ml, 2,49 mmoles) y 2-naftaldehído (818 mg, 5,24 mmoles) en etanol absoluto (20 ml) se añadieron tamices moleculares 3Å (5 g). Después de agitar la mezcla durante 12 h a temperatura ambiente, se añadió borohidruro de sodio (1,9 g, 49,9 mmoles), y la mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se paralizó mediante adición gota a gota de agua (20 ml), y el etanol se eliminó a presión reducida. El residuo acuoso se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 ml), y las capas orgánicas combinadas se extrajeron con HCl 1N (2 x 50 ml). Las capas acuosas combinadas se neutralizaron con NaOH 1N (50 ml), y se extrajeron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se evaporaron hasta sequedad, y el residuo oleoso se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (óxido de aluminio neutro, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 90/10).

60

65

m/z (MALDI) = 481,3

Ejemplo 50

5

1,4-bis{3-(*N*-(4-fenilbencil)amino)propil}piperazina

10 A una disolución de 1,4-bis(3-aminopropil)piperazina (0,513 ml, 2,49 mmoles) y 4-fenilbenzaldehído (955 mg, 5,24 mmoles) en etanol absoluto (20 ml) se añadieron tamices moleculares 3Å (5 g). Después de agitar la mezcla durante 12 h a temperatura ambiente, se añadió borohidruro de sodio (1,9 g, 49,9 mmoles), y la mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se paralizó mediante adición gota a gota de agua (20 ml), y el etanol se eliminó a presión reducida. El residuo acuoso se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 ml), y las capas orgánicas combinadas se extrajeron con HCl 1N (2 x 50 ml). Las capas acuosas combinadas se neutralizaron con NaOH 1N (50 ml) y se extrajeron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se evaporaron hasta sequedad, y el residuo oleoso se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (óxido de aluminio neutro, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 90/10).

15

m/z (MALDI) = 533,4

20 Ejemplo 51

1,4-bis{3-[*N*-(3,4-dibenciloxibencil)amino]propil}piperazina

25 A una disolución de 1,4-bis(3-aminopropil)piperazina (0,513 ml, 2,49 mmoles) y 3,4-dibenciloxibenzaldehído (1,668 g, 5,24 mmoles) en etanol absoluto (20 ml) se añadieron tamices moleculares 3Å (5 g). Después de agitar la mezcla durante 12 h a temperatura ambiente, se añadió borohidruro de sodio (1,9 g, 49,9 mmoles), y la mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se paralizó mediante adición gota a gota de agua (20 ml), y el etanol se eliminó a presión reducida. El residuo acuoso se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 ml), y las capas orgánicas combinadas se extrajeron con HCl 1N (2 x 50 ml). Las capas acuosas combinadas se neutralizaron con NaOH 1N (50 ml), y se extrajeron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se evaporaron hasta sequedad, y el residuo oleoso se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (óxido de aluminio neutro, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 90/10).

30

35 m/z (MALDI) = 805,5

Ejemplo 52

1,4-bis{3-[*N*-(fluoren-2-ilmetil)amino]propil}piperazina

40 A una disolución de 1,4-bis(3-aminopropil)piperazina (0,513 ml, 2,49 mmoles) y 2-fluorencarboxaldehído (1,018 g, 5,24 mmoles) en etanol absoluto (20 ml) se añadieron tamices moleculares 3Å (5 g). Después de agitar la mezcla durante 12 h a temperatura ambiente, se añadió borohidruro de sodio (1,9 g, 49,9 mmoles), y la mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se paralizó mediante adición gota a gota de agua (20 ml), y el etanol se eliminó a presión reducida. El residuo acuoso se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 ml), y las capas orgánicas combinadas se extrajeron con HCl 1N (2 x 50 ml). Las capas acuosas combinadas se neutralizaron con NaOH 1N (50 ml), y se extrajeron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se evaporaron hasta sequedad, y el residuo oleoso se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (óxido de aluminio neutro, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 90/10).

45

50 m/z (MALDI) = 557,36

Ejemplo 53

1,4-bis{3-[*N*-(benzofur-2-ilmetil)amino]propil}piperazina

55

A una disolución de 1,4-bis(3-aminopropil)piperazina (0,513 ml, 2,49 mmoles) y benzo[b]furan-2-carboxaldehído (565 mg, 5,24 mmoles) en etanol absoluto (20 ml) se añadieron tamices moleculares 3Å (5 g). Después de agitar la mezcla durante 12 h a temperatura ambiente, se añadió borohidruro de sodio (1,9 g, 49,9 mmoles), y la mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se paralizó mediante adición gota a gota de agua (20 ml), y el etanol se eliminó a presión reducida. El residuo acuoso se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 ml), y las capas orgánicas combinadas se extrajeron con HCl 1N (2 x 50 ml). Las capas acuosas combinadas se neutralizaron con NaOH 1N (50 ml), y se extrajeron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se evaporaron hasta sequedad, y el residuo oleoso se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (óxido de aluminio neutro, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 90/10).

60

65

m/z (MALDI) = 461,3

Ejemplo 54

1,4-bis{3-[*N*-(quinol-2-ilmetil)amino]propil}piperazina

5

A una disolución de 1,4-bis(3-aminopropil)piperazina (0,513 ml, 2,49 mmoles) y 2-quinolincarbaldéido (823 mg, 5,24 mmoles) en etanol absoluto (20 ml) se añadieron tamices moleculares 3Å (5 g). Después de agitar la mezcla durante 12 h a temperatura ambiente, se añadió borohidruro de sodio (1,9 g, 49,9 mmoles), y la mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se paralizó mediante adición gota a gota de agua (20 ml), y el etanol se eliminó a presión reducida. El residuo acuoso se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 ml), y las capas orgánicas combinadas se extrajeron con HCl 1N (2 x 50 ml). Las capas acuosas combinadas se neutralizaron con NaOH 1N (50 ml), y se extrajeron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se evaporaron hasta sequedad, y el residuo oleoso se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (óxido de aluminio neutro, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 90/10).

10

15

m/z (MALDI) = 483,3

La tabla que sigue ilustra las estructuras químicas y el MWT de algunos compuestos según la invención.

Tabla I

(I)

Ejemplo	n	m	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Sal	MWT
1	3	3	H		H		-	522,21
2	3	3	H		H		4 HCl	526,19
3	3	3	H		H		4 HCl	644,24
4	3	3	H		H		4 HCl	592,12
5 (compuesto nº 1)	3	3	H		H		6 HCl	698,18
6 (compuesto nº 2)	3	3	H		H		4 HCl	584,22

Tabla I (continuación)





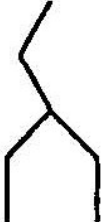
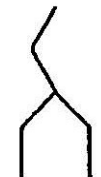
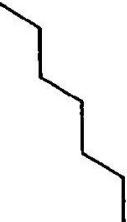
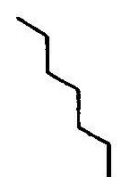

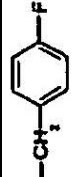
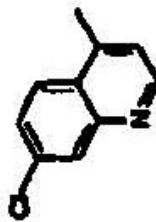

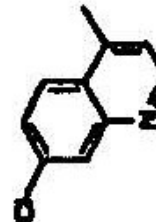
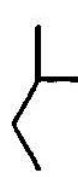
Ejemplo	n	m	R1	R2	R3	R4	Sal	MWT
7	3	3	H		H		4 HCl	452,20
8 (compuesto nº 3)	3	3	H		H		4 HCl	456,23
9 (compuesto nº 4)	3	3	H		H		4 HCl	512,29
10 (compuesto nº 5)	3	3	H		H		4 HCl	540,33
11 (compuesto nº 6)	3	3	H		H		-	416,27
12	3	3	H		H		-	415,25
13	3	3	H		H		-	417,27

Tabla I (continuación)

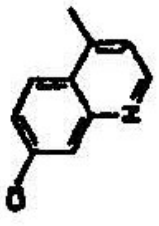
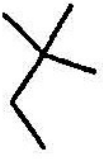
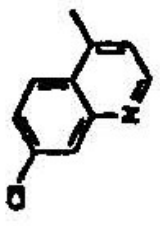
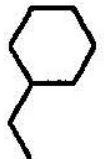
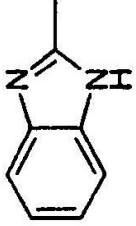
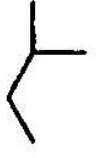
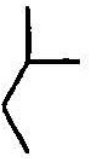
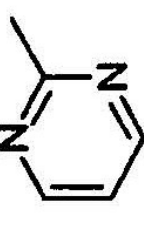
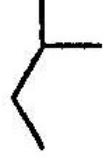
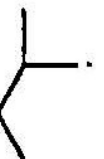
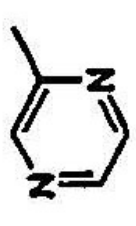
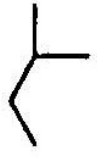
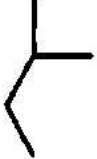
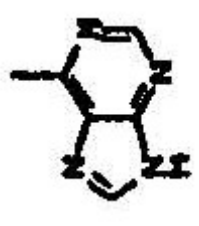

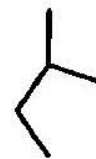
Ejemplo	n	m	R1	R2	R3	R4	Sal	MWT
14	3	3	H		H		-	431,28
15	3	3	H		H		-	457,30
16	3	3	H				2 COOH-COOH	608,35
17 (compuesto nº 7)	3	3	H				-	390,35
18	3	3	H				-	390,35
19	3	3	H				-	430,35



Tabla I (continuación)

Ejemplo	n	m	R1	R2	R3	R4	Sal	MWT
20	3	3	H				-	473,33
21	3	3	H				-	469,30
22 (compuesto nº 8)	3	3	H				-	549,32
23	3	3	H				2 COOH-COOH	612,37
24	3	3	H				-	403,37
25 (compuesto nº 9)	3	3	H				-	420,36
26	3	3	H				-	436,33

Tabla I (continuación)

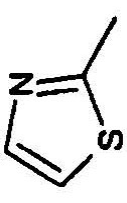
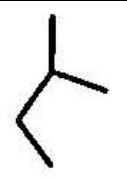

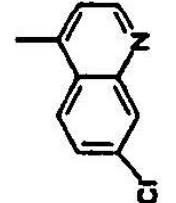
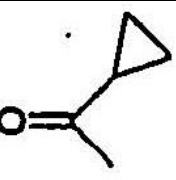
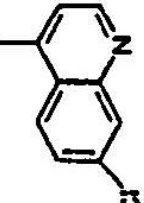
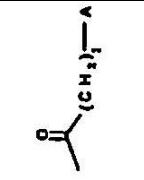
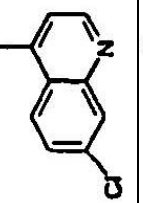

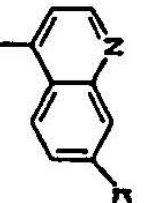

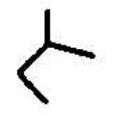

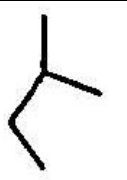





Ejemplo	n	m	R1	R2	R3	R4	Sal	MWT
27 (compuesto nº 10)	3	3	H				-	409,32
28	3	3	H			-	-	483,28
29	3	3	H			-	-	586,34
30	3	3	H			-	-	496,31
31	3	3	H			-	-	572,36
32 (compuesto nº 11)	3	3					-	424,45
33 (compuesto nº 12)	3	3					-	416,39

Tabla I (continuación)







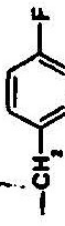

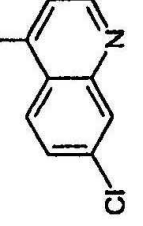
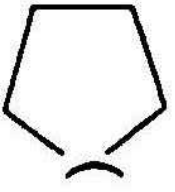
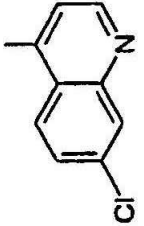
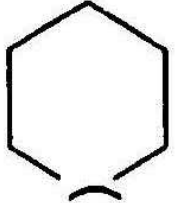
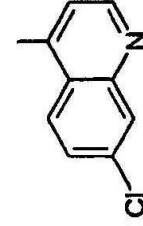
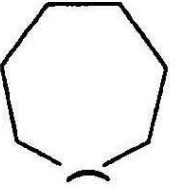
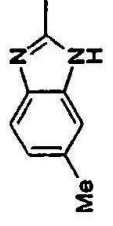
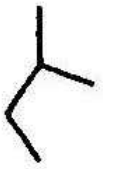
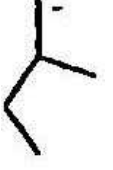
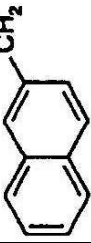
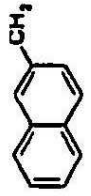
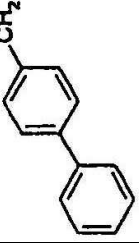
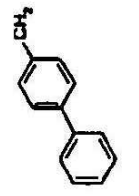
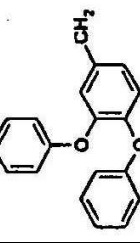
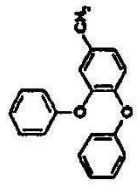
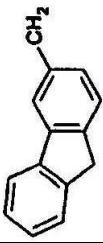
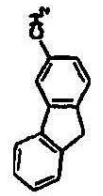
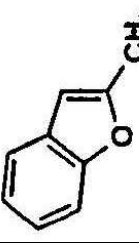
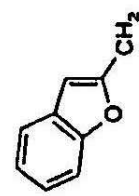
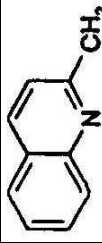
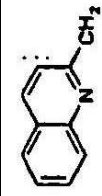
Ejemplo	n	m	R1	R2	R3	R4	Sal	MWT
34 (compuesto nº 13)	2	2	H		H		4 HCl	564,09
35 (compuesto nº 14)	2	2	H		H		4 HCl	532,15
36 (compuesto nº 15)	4	4	H		H		4 HCl	620,15
37 (compuesto nº 16)	4	4	H		H		4 HCl	588,22
38	3	3	H				-	424,32
39	3	3	H				-	429,26
40	3	3	H				-	443,28
41 (compuesto nº 17)	3	3	H				-	442,38

Tabla I (continuación)

Ejemplo	n	m	R1	R2	R3	R4	Sal	MWT
42 (compuesto nº 18)	3	3	H				-	458,37
43 (compuesto nº 19)	3	3	H				-	370,28
44 (compuesto nº 20)	3	3	H		H		-	372,30
45 (compuesto nº 21)	3	3	H		H		-	432,27
46	3	3	H		H		4 HCl	724,26
47	3	3	H		H		4 COOH-COOH	740,28
48	3	3	H		H		4 COOH-COOH	830,25

Tabla I (continuación)

Ejemplo	n	m	R1	R2	R3	R4	Sal	MWT
49	3	3	H		H		-	480,33
50	3	3	H		H		4 HCl	676,26
51	3	3	H		H		4 HCl	948,37
52	3	3	H		H		4 HCl	700,26
53	3	3	H		H		4 HCl	604,19
54	3	3	H		H		4 HCl	626,22

En esta tabla:

- “-” representa un compuesto en forma libre,
- Me representa un grupo metilo,
- 5 - OMe representa un grupo metoxi,
- A representa NHBoc, siendo Boc un grupo terc-butoxicarbonilo,
- HCl representa un compuesto en forma de hidrocloreuro.

#### Ejemplo 34: Ensayo farmacológico

Los compuestos de la invención se han sometido a los ensayos farmacológicos, que han demostrado su relevancia como sustancias activas en terapia, y en particular en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

### MATERIAL Y MÉTODOS

#### La estirpe celular para el cribado de fármacos

##### *Cultivo celular de neuroblastoma SKNSH-SY5Y y transfección estable*

La estirpe celular de neuroblastoma humano SH-SY5Y se cultivó en medio Eagle modificado de Dulbecco, suplementado con 10% de suero fetal de ternera, 2 mM de L-glutamina, 1 mM de aminoácidos no esenciales, penicilina/estreptomicina (Invitrogen SARL, Cergy Pontoise, Francia) y 200 µg/ml de G418 (para seleccionar la expresión de APP), en una incubadora humidificada con 5% de CO<sub>2</sub> a 37°C. El ADNc de APP751 con la mutación sueca (APP<sup>sw</sup>) se subclonó establemente en el vector de expresión eucariota pcDNA3 (Invitrogen), permitiendo una selección de G418 (Invitrogen) de clones estables. Este ADNc de APP se transfectó de forma estable en células SH-SY5Y polímero etilenimínico ExGen 500 (Euromedex), según las instrucciones del fabricante.

#### Tratamiento farmacéutico de la estirpe celular transfectada

Las células se cultivaron en placas de 6 pocillos durante 24 h antes de la exposición a los fármacos. Antes de la adición de los fármacos, los cultivos se lavaron una vez con disolución salina caliente tamponada con fosfato (37°C), y después se expusieron durante 4, 8 ó 24 h a los fármacos a ensayar. Después del tratamiento, el medio se recogió para la dosificación de Aβ<sub>1-42</sub>. Las células se lavaron con disolución salina tamponada con fosfato, y se rasparon con una espátula de caucho en 70 µl de tampón de muestras de Laemmli con inhibidores de proteasas (Complete Mini, Roche Molecular Biochemicals, Meylan, Francia), se sometieron a ultrasonidos, y se trataron con calor durante 5 minutos a 100°C. La concentración proteica se estableció usando el kit PlusOne™ 2-D Quant Kit (Amersham Biosciences, Orsay, Francia), y las muestras se mantuvieron a -80°C hasta que se usaron.

#### Anticuerpos para la cuantificación de APP-CTFs mediante transferencias Western

El anticuerpo APP<sup>Cter</sup>-C<sub>17</sub> se provocó frente a los últimos 17 aminoácidos de la secuencia de APP humana (Sergeant, N., David, J. P., Champain, D., Ghestem, A., Watzet, A., y Delacourte, A. (2002) *J Neurochem* 81, 663-672). Este anticuerpo policlonal detecta todos los fragmentos de APP-CTFs. La señal de tubulina se usó como un control de carga y para normalizar el contenido de APP-CTFs. Los anticuerpos secundarios anti-ratón o anti-conejo, acoplados con peroxidasa de rábano picante, se adquirieron de SIGMA Immunochemicals (Saint Quentin Fallavier, Francia).

#### Transferencia Western

Se cargó la misma cantidad de proteínas totales (20 µg/línea) en un gel de poliacrilamida con Tris-tricina al 16,5%. La electroforesis en gel de poliacrilamida (PAGE) en presencia de Tris-tricina y SDS se llevó a cabo siguiendo el procedimiento de Schägger y Von Jagow (1987) (Schägger, H., y von Jagow, G. (1987) *Anal Biochem* 166, 368-379) con un protean II Xi Cell (Bio-Rad, Marnes la coquette, Francia). Las proteínas se transfirieron a membrana de nitrocelulosa a 2,5 mA/cm<sup>2</sup> por gel, usando el sistema de transferencia SemiDry Novablot Transfer system (Amersham Biosciences, Orsay, Francia), según las instrucciones del fabricante. Las proteínas se tiñeron reversiblemente con Rojo de Ponceau para comprobar la calidad de la transferencia. Las membranas se bloquearon en 25 mM de Tris-HCl pH 8,0, 150 mM de NaCl, 0,1% de Tween-20 (v/v) y 5% (p/v) de leche desnatada, durante 30 minutos. Las membranas se incubaron toda la noche a 4°C con diluciones apropiadas de los anticuerpos primarios, y se incubaron durante 1 h a temperatura ambiente con anticuerpo secundario. Los complejos inmunorreactivos se revelaron usando el kit de transferencia Western ECL™ (Amersham Biosciences) e Hyperfilms (Amersham Pharmacia Biotech).

Las películas de transferencia Western se digitalizaron usando un escáner UMax calibrado para densidades ópticas (Amersham Biosciences). Para cuantificar la señal, se usó el software de imágenes MASTER 1D ELITE (Amersham Biosciences), y los datos se recogieron usando un software de Excel (Microsoft, LesUlis, Francia).

Cuantificación de A $\beta$  segregado

El medio recogido se hizo girar a 200 g para eliminar el desecho celular, y la concentración de A $\beta_{1-42}$  se determinó usando el Innostest $\beta$ -Amyloid $_{1-42}$  (Innogenetics, Ghent, Bélgica), según las instrucciones del fabricante.

RESULTADOSImpacto de los fármacos sobre los niveles de las extremidades  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y de los APP-CTFs, y sobre el péptido A $\beta$  resultante.

Las células transfectadas SKNSH SY5Y se hicieron crecer en presencia de fármacos a diferentes concentraciones, por ejemplo a 1  $\mu$ M o 5  $\mu$ M, y después las células se cosecharon y se analizaron para determinar su contenido de APP-CTF, usando el enfoque de transferencia Western, mientras que el A $\beta$  1-42 del sobrenadante celular se cuantificó mediante ELISA, como se describe en material y métodos. Para cada compuesto, los niveles normales tienen el valor arbitrario de 1. Por ejemplo, si un APP-CTF aumenta 10 veces, el valor se da como 10. Para el péptido A $\beta$ , si disminuye 60%, el valor se da como 0,4 (40% restante).

La Figura 1 muestra los resultados obtenidos para ambos compuestos de la invención, el compuesto del ejemplo 4 y el compuesto (5) del ejemplo 10. Estos resultados muestran que ambos compuestos, comparados con el control (es decir, sin compuesto según la invención), son eficientes a la hora de disminuir los niveles del péptido A $\beta$  a baja concentración (1  $\mu$ M) a 6 horas, y que esta eficiencia se confirma para una mayor concentración (5  $\mu$ M) a 24 horas. Además, el compuesto del ejemplo 4 muestra una eficiencia particularmente elevada para las extremidades  $\alpha$  y  $\gamma$  de los APP-CTFs (tabla siguiente), así como para el péptido A $\beta$  (figura 1).

Para la mayoría de los compuestos activos, los valores para las extremidades  $\gamma$  fueron superiores a 1, y en particular estuvieron en el intervalo de 1 a 20; los valores para las extremidades  $\alpha$  fueron superiores a 1, y en particular estuvieron en el intervalo de 1 a 16, mientras que los valores para las extremidades  $\beta$  fueron inferiores a 1, y en particular estuvieron en el intervalo de 0,4 a 1, y los valores para el péptido A $\beta$  fueron inferiores a 1, y en particular estuvieron en el intervalo de 0,1 a 1.

La siguiente tabla presenta datos obtenidos para el compuesto del ejemplo 4 a dos concentraciones 1  $\mu$ M y 5  $\mu$ M, habiéndose medido los valores a 6 horas y 24 horas para cada concentración.

	6h		24h	
	1 $\mu$ M	5 $\mu$ M	1 $\mu$ M	5 $\mu$ M
$\beta$	0,8	1,2	0,8	5
$\alpha$	14	11	3,5	7
$\gamma$	9,6	5,7	5,1	14,4
CTFs	6	5	3,5	65
A $\beta$	0,2	0	1	0,1

Cribado de las moléculas a través de la barrera hematoencefálica

Se ha evaluado la capacidad de algunos compuestos para cruzar la barrera hematoencefálica (BBB), usando un modelo *in vitro* (Cecchelli, R., *et al.*, *In vitro* model for evaluating drug transport across the blood-brain barrier. Adv Drug Deliv Rev, 1999. 36(2-3): p. 165-178). El modelo descrito consiste en células endoteliales capilares cerebrales cocultivadas con gliocitos, imitando de ese modo las condiciones *in vivo* (Lundquist, S. y M. Renftel, The use of *in vitro* cell culture models for mechanistic studies and as permeability screens for the blood-brain barrier in the pharmaceutical industry-background and current status in the drug discovery process. Vascul Pharmacol, 2002. 38(6): p. 355-64), y desarrollado por CELLIAL Technologies SA.

Por ejemplo, los ejemplos 16 y 23 fueron solubles, capaces de difundirse a través de la membrana de filtro revestida con colágeno y sin células, y no fueron tóxicos en la monocapa de células endoteliales a una concentración de 10  $\mu$ M. El transporte de fármaco fue bueno para el ejemplo 16, y moderado para el ejemplo 23. De hecho, los coeficientes de permeabilidad obtenidos para el ejemplo 16 ( $2,26 \times 10^{-3}$  cm/min.) y el ejemplo 23 ( $1,81 \times 10^{-3}$  cm/min.) indican que estos compuestos atraviesan la BBB y son buenos candidatos como fármacos del SNC.

Se recuerda en este caso que, de la bibliografía, un buen compuesto contra el Alzheimer debería incrementar los niveles de las extremidades  $\gamma$  y que tiene un papel fisiológico potencial para la transcripción de genes (Cao, X. y T.C. Sudhof, A transcriptionally active complex of APP with Fe65 and histone acetyltransferase tip60. Science, 2001. 293(5527): p. 115-20 ; Pardossi Piquard, R., *et al.*, Presenilin-dependent transcriptional control of the Abeta-degrading enzyme neprilysin by intracellular domains of betaAPP and APLP. Neuron, 2005. 46(4): p. 541-54). También se esperan mayores niveles de extremidades  $\alpha$ , debido a que la escisión de  $\alpha$  compete con la escisión de  $\beta$  implicada en la generación de especies de A $\beta$  (Lichtenthaler S. F. y Haass C. (2004) Amyloid at the cutting edge: activation of  $\alpha$ -secretase prevents amyloidogenesis in an Alzheimer disease mouse model. J Clin Invest 113, 1384-1387). La

escisión de  $\beta$  que genera la extremidad  $\beta$  debería ser normal, o debería disminuir. El péptido A $\beta$ , que es potencialmente neurotóxico, debería disminuir. Junto, un buen compuesto contra el Alzheimer debería en prioridad aumentar los niveles de las extremidades  $\alpha$  y  $\gamma$ , y simultáneamente disminuir el péptido A $\beta$ .

5 Por lo tanto, el resultado de los ensayos llevados a cabo sobre los compuestos descritos en la presente invención muestra que, *in vitro*, presentan la propiedad de rectificar el metabolismo del Precursor de la Proteína Amiloide.

10 Para este fin, se puede administrar una cantidad efectiva de dicho compuesto a un sujeto que sufre una enfermedad neurodegenerativa, o más generalmente a un sujeto que sufre una patología relacionada con un defecto metabólico de la proteína APP. Entre dichas enfermedades neurodegenerativas, se pueden citar la enfermedad de Alzheimer, el síndrome de Down, angiopatías amiloideas, demencia con cuerpos de Lewy, y enfermedad de Parkinson. Los resultados también sugieren que los compuestos se pueden usar para el tratamiento de cáncer. Dichos compuestos también se pueden usar con fines de diagnóstico.

15 Más particularmente, los compuestos de fórmula (I) que contienen un átomo de flúor radiomarcado se pueden usar como un agente médico formador de imágenes, en particular, o como un marcador metabólico, por ejemplo en las técnicas habituales en el campo médico tal como Tomografía de Emisión Positrónica (PET).

20 Entre dichos compuestos que contienen un átomo de flúor, se pueden citar los compuestos n<sup>os</sup> 11 y 25 de la tabla, que necesitan una etapa de radiomarcaje en su síntesis.

25 La presente invención también engloba composiciones para el diagnóstico médico que contienen un compuesto de fórmula (I), caracterizadas porque dicho compuesto de fórmula (I) incluye un sistema marcador, por ejemplo un átomo de flúor radiomarcado.

Un objeto adicional de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II) según la invención, o cualquiera de los compuestos individuales (1) a (21) enumerados anteriormente, para su utilización como medicamento.

30 Según otro de esos aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen un ingrediente activo, seleccionado de entre un grupo de fórmula (II) según la invención y cualquiera de los compuestos individuales (1) a (21) enumerados anteriormente, sus sales con ácidos farmacéuticamente aceptables, y sus mezclas.

35 De este modo, estas composiciones farmacéuticas contienen una cantidad efectiva de dicho compuesto, y uno o más excipientes farmacéuticos.

Los excipientes mencionados anteriormente se seleccionan según la forma de dosificación y el modo deseado de administración.

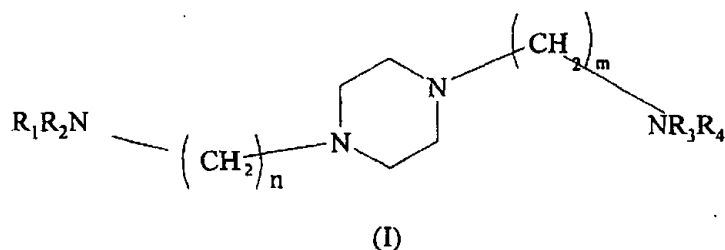
40 En este contexto, pueden estar presentes en cualquier forma farmacéutica que sea adecuada para la administración entérica o parenteral, en asociación con excipientes apropiados, por ejemplo en forma de comprimidos sin revestir o revestidos, cápsulas de gelatina duras u otras cápsulas, supositorios, disoluciones o suspensiones bebibles o inyectables, en dosis que permiten la administración diaria de 0,1 a 1000 mg de sustancia activa.

45 La presente invención según otro de sus aspectos se refiere asimismo a un método de tratamiento de patologías indicadas anteriormente, que comprende administrar a un sujeto una cantidad efectiva de un compuesto según las fórmulas (I) o (II), o cualquiera de los compuestos individuales (1) a (21) según la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.



## REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de fórmula (I)



5 en la que n y m son idénticos o diferentes, y representan independientemente un número entero superior o igual a 2, comprendiendo opcionalmente la cadena hidrocarbonada resultante uno o más heteroátomos seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno y azufre, y en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, independientemente unos de otros, representan

- 10 - un átomo de hidrógeno,  
 - un grupo alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), lineal o ramificado, saturado o insaturado,  
 - un grupo alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)carbonilo,  
 - un grupo arilo,  
 - un grupo aralquilo, en el que el grupo arilo está unido a un resto alquilénico de (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) que hace de puente,  
 15 - un grupo heteroarilo,

en el que cada grupo alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) puede estar sustituido con uno o más grupos idénticos o diferentes seleccionados de entre un halógeno, el grupo ciano, el grupo hidroxilo, el grupo nitro, el grupo amino, un grupo alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)amino, un grupo alcoxi de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), un grupo terbutoxicarbonilamino, un grupo HO-alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-, un grupo H<sub>2</sub>N-alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-, un grupo HO-(C=O)-, un grupo alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-O-(C=O)-, un grupo alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-(C=O)-, un grupo alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-(C=O)-alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-, un grupo HSO<sub>3</sub>-alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-, un grupo H<sub>2</sub>N-(C=O)- y un grupo H<sub>2</sub>N-(C=O)-alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-,

en el que el grupo arilo se selecciona de entre los grupos bencilo, fenilo, bifenilo, antrilo, fenilbencilo, fluorenilo, naftilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, indenilo e indanilo, en los que el grupo heteroarilo es un monociclo aromático, un biciclo aromático, un triciclo aromático, o un biciclo o un triciclo, de los cuales uno o dos de los ciclos es aromático y el otro u otros ciclos están parcialmente hidrogenados, de C<sub>5</sub> a C<sub>14</sub>, que comprende, en el sistema cíclico, uno, dos o tres heteroátomos, idénticos o diferentes, seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno y azufre, y en los que cada uno de estos grupos arilo o heteroarilo comprenden posiblemente una o más sustituciones, idénticas o diferentes, seleccionadas de entre un halógeno, el grupo hidroxilo, un grupo alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), un grupo alcoxi de (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), un grupo arilalcoxi de (C<sub>7</sub>-C<sub>13</sub>), el grupo ciano, el grupo nitro, el grupo amino, un grupo alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)amino, un grupo HO-alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-, un grupo H<sub>2</sub>N-alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-, un grupo HO-(C=O)-, un grupo alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-O-(C=O)-, un grupo alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-(C=O)-, un grupo alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-(C=O)-alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-, un grupo HSO<sub>3</sub>-alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-, un grupo H<sub>2</sub>N-(C=O)- y un grupo H<sub>2</sub>N-(C=O)-alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-,

en el que (R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>) y/o (R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>), independientemente entre sí, pueden formar posiblemente un monociclo de C<sub>4</sub> a C<sub>14</sub> aromático o parcial o totalmente hidrogenado, que comprende opcionalmente dentro del sistema cíclico uno, dos o tres heteroátomos, idénticos o diferentes, seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno y azufre,

40 con la condición de que como máximo dos de los radicales seleccionados de entre R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> representen simultáneamente un átomo de hidrógeno, y que (R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>) o (R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>) no representen simultáneamente un átomo de hidrógeno,

o sus sales con ácidos farmacéuticamente aceptables,

45 para la preparación de una composición farmacéutica para su utilización en el tratamiento de patologías relacionadas con amiloidopatías, tauopatías y sinucleopatías.

2. Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque n está comprendido entre 2 y 8.

3. Uso según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque n y m son idénticos.

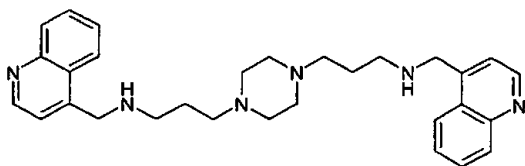
4. Uso según la reivindicación 3, caracterizado porque n y m son iguales a 2, 3 ó 4.

55 5. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la patología relacionada con amiloidopatías, tauopatías y sinucleopatías es la enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down, angiopatías amiloides, demencia con cuerpos de Lewy, o enfermedad de Parkinson.

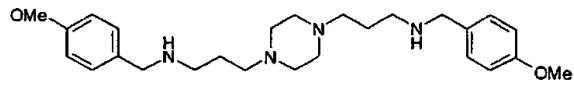
6. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque la patología relacionada con amiloidopatías, tauopatías y sinucleopatías es la enfermedad de Alzheimer.
- 5 7. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el compuesto de fórmula (I) es tal que  $R_1$  y  $R_3$  son átomos de hidrógeno, y  $R_2$  y  $R_4$  son idénticos y diferentes de un átomo de hidrógeno.
8. Uso según la reivindicación 6, caracterizado porque  $R_2$  y  $R_4$  se seleccionan de entre
- 10 - un grupo cloroquinolinilo,
- un grupo piridinilmetilo,
- 15 - un grupo bencilo posiblemente sustituido una o dos veces en el grupo fenilo con un grupo seleccionado de entre un átomo de halógeno y un grupo metoxi,
- un grupo quinolinilmetilo, y
- 20 - un grupo alquilo de ( $C_1$ - $C_7$ ).
9. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque el compuesto de fórmula (I) es tal que  $R_1$  y  $R_3$  son átomos de hidrógeno, y  $R_2$  y  $R_4$  son diferentes y no representan un átomo de hidrógeno.
10. Uso según la reivindicación 9, caracterizado porque  $R_2$  es un grupo heteroarilo, y el grupo  $R_4$  es un grupo alquilo de ( $C_1$ - $C_7$ ).
- 25 11. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque el compuesto de fórmula (I) es tal que  $R_1$  es un átomo de hidrógeno,  $R_2$  es diferente de un átomo de hidrógeno, y  $R_3$  y  $R_4$  son idénticos y diferentes de un átomo de hidrógeno.
- 30 12. Uso según la reivindicación 11, caracterizado porque  $R_3$  y  $R_4$  representan un grupo alquilo de ( $C_1$ - $C_7$ ) tal como un grupo isobutilo o un grupo ciclopropilmetilo, o forman con el átomo de nitrógeno un heterociclo saturado o insaturado, y  $R_2$  representa un grupo seleccionado de entre:
- 35 - un grupo bencimidazol,
- un grupo pirimidina,
- 40 - un grupo pirazinilo,
- un grupo purina,
- un grupo quinolinilo,
- 45 - un grupo cloroquinolinilo,
- un grupo acridina,
- 50 - un grupo bencilo posiblemente sustituido una o más veces en el grupo fenilo con un grupo seleccionado de entre un átomo de halógeno y un grupo metoxi,
- un grupo piridinilmetilo, y
- 55 - un grupo tiazolilmetilo.
13. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque el compuesto de fórmula (I) es tal que  $R_1$  es un átomo de hidrógeno, y  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son diferentes entre sí y no representan un átomo de hidrógeno.
14. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque el compuesto de fórmula (I) es tal que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son idénticos.
- 60 15. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque dicho compuesto se selecciona de entre:
- 65 ■ 1,4-bis{3-[N-(7-cloroquinolin-4-il)amino]propil}piperazina,
- 1,4-bis{3-[N-(pirid-3-ilmetil)amino]propil}piperazina,

- 1,4-bis{3-[N-(3,4-dimetoxibencil)amino]propil}piperazina,
- 1,4-bis{3-[4-clorobencil)amino]propil}piperazina,
- 1,4-bis{3-[N-(quinol-4-ilmetil)amino]propil}piperazina,
- 1,4-bis{3-[N-(4-metoxibencil)amino]propil}piperazina,
- 5 ■ 1,4-bis{3-[N-(ciclopropilmetil)amino]propil}piperazina,
- 1,4-bis{3-[N-(isobutil)amino]propil}piperazina,
- 1,4-bis{3-[N-(2-etilbutil)amino]propil}piperazina,
- 1,4-bis{3-[N-(*n*-heptil)amino]propil}piperazina,
- 1,4-bis{3-[N-(4-fluorobencil)amino]propil}piperazina,
- 10 ■ N<sup>4</sup>-[3-(4-{3-[(ciclopropilmetil)amino]propil}piperazino)propil]-7-cloroquinolin-4-amina,
- N<sup>4</sup>-[3-(4-{3-(isobutilamino)propil}piperazino)propil]-7-cloroquinolin-4-amina,
- N<sup>4</sup>-[3-(4-{3-(terc-pentilamino)propil}piperazino)propil]-7-cloroquinolin-4-amina,
- N<sup>4</sup>-[3-(4-{3-(ciclohexilmetilamino)propil}piperazino)propil]-7-cloroquinolin-4-amina,
- N<sup>4</sup>-[3-(4-{3-(diisobutilamino)propil}piperizano)propil]-bencimidazol-2-amina,
- 15 ■ N<sup>4</sup>-[3-(4-{3-(diisobutilamino)propil}piperizano)propil]-pirimidin-2-amina,
- N<sup>4</sup>-[3-(4-{3-(diisobutilamino)propil}piperizano)propil]-pirazin-2-amina,
- N<sup>4</sup>-[3-(4-{3-(diisobutilamino)propil}piperizano)propil]-purina-6-amina,
- N<sup>4</sup>-[3-(4-{3-(diisobutilamino)propil}piperizano)propil]-7-cloroquinolin-4-amina,
- N<sup>4</sup>-[3-(4-{3-[di(ciclopropilmetil)amino]propil}piperizano)propil]-7-cloroquinolin-4-amina,
- 20 ■ N<sup>4</sup>-[3-(4-{3-[di(ciclopropilmetil)amino]propil}piperizano)propil]-6-cloro-2-metoxiacridin-9-amina,
- N<sup>4</sup>-[3-(4-{3-(diisobutilamino)propil}piperizano)propil]-4-benciloxiamina,
- N<sup>4</sup>-[3-(4-{3-(diisobutilamino)propil}piperizano)propil]-4-piridinilmetilamina,
- N<sup>4</sup>-[3-(4-{3-(diisobutilamino)propil}piperizano)propil]-4-fluorobencilamina,
- N<sup>4</sup>-[3-(4-{3-(diisobutilamino)propil}piperizano)propil]-4-clorobencilamina,
- 25 ■ N<sup>4</sup>-[3-(4-{3-(diisobutilamino)propil}piperizano)propil]-2-tiazolilmetilamina,
- N<sup>1</sup>-[3-(4-3-[(7-cloro-4-quinolil)amino]propilpiperizano)propil]-N<sup>1</sup>-ciclopropil-metilciclopropano-1-carboxamida,
- N-3-[[3-(4-3-[(7-cloro-4-quinolil)amino]propilpiperazino)propil](ciclopropilmetil)amino]-3-oxopropil-carbamato de *terc*-butilo,
- 30 ■ 5-[[3-(4-3-(7-cloro-4-quinolil)amino]propilpiperazino)propil](ciclopropilmetil)amino}pentanonitrilo,
- N-3-[[3-(4-3-(7-cloro-4-quinolil)amino]propilpiperazino)propil](ciclopropilmetil)amino}propilcarbamato de *terc*-butilo,
- 1,4-bis(3-[diisobutilamino]propil)piperazina, y
- 1,4-bis(3-[dicropropilmetilamino]propil)piperazina.
- 35 ■ 1,4-bis(2-[4-clorobencil)amino]etil)piperazina,
- 1,4-bis(2-[4-fluorobencil)amino]etil)piperazina,
- 1,4-bis(4-[4-clorobencil)amino]butil)piperazina,
- 1,4-bis(4-[4-fluorobencil)amino]butil)piperazina,
- N-(7-cloro-quinolin-4-il)-N-3-[4-(3-pirrolidin-1-il-propil)piperazin-1-il]propilamina,
- N-(7-cloro-quinolin-4-il)-N-3-[4-(3-piperidin-1-il-propil)piperazin-1-il]propilamina,
- 40 ■ N-3-[4-(3-azepan-1-il-propil)piperazin-1-il]propil-N-(7-cloro-4-quinolil)-amina,
- {3-[4-(3-Diisobutilamino-propil)-piperazin-1-il]-propil}-(6-metil-1*H*-bencimidazol-2-il)-amina,
- {3-[4-(3-Diisobutilamino-propil)-piperazin-1-il]-propil}-(6-metoxi-1*H*-bencimidazol-2-il)-amina,
- (1*H*-Bencimidazol-2-il)-{3-[4-(3-pirrolidin-1-il-propil)-piperazin-1-il]-propil}-amina,
- (1*H*-Bencimidazol-2-il)-{3-[4-(3-isobutilamino-propil)-piperazin-1-il]-propil}-amina,
- 45 ■ 1,4-bis(3-[N-(1*H*-Bencimidazol-2-il)amino]propil)piperazina,
- 1,4-bis(3-[N-(antr-9-ilmetil)amino]propil)piperazina,
- 1,4-bis(3-[N-(Bencil)amino]propil)piperazina,
- 1,4-bis(3-[N-(4-nitrobencil)amino]propil)piperazina,
- 1,4-bis(3-[N-(naft-2-ilmetil)amino]propil)piperazina,
- 50 ■ 1,4-bis(3-[N-(4-fenilbencil)amino]propil)piperazina,
- 1,4-bis(3-[N-(3,4-dibenciloxibencil)amino]propil)piperazina,
- 1,4-bis(3-[N-(fluoren-2-ilmetil)amino]propil)piperazina,
- 1,4-bis(3-[N-(benzofur-2-ilmetil)amino]propil)piperazina,
- 1,4-bis(3-[N-(quinol-2-ilmetil)amino]propil)piperazina,

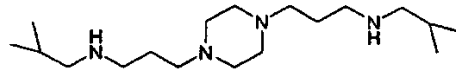
55 16. Compuesto seleccionado de entre



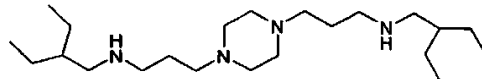
(1)



(2)

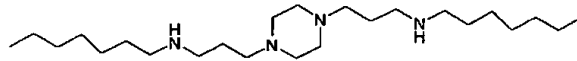


(3)

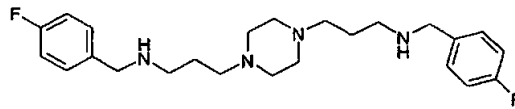


(4)

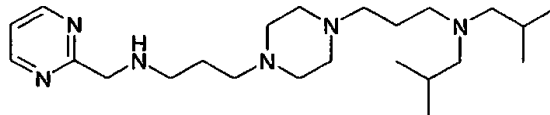
5



(5)

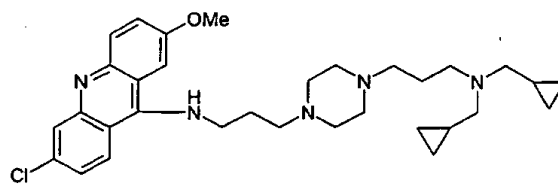


(6)

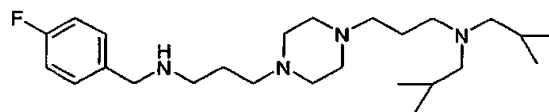


(7)

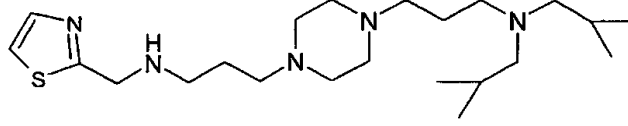
10



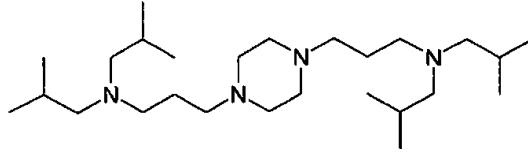
(8)



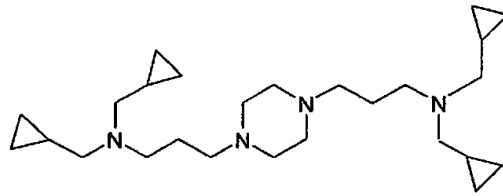
(9)



(10)

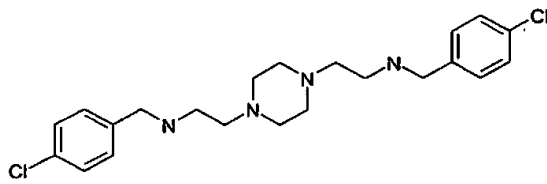


(11)

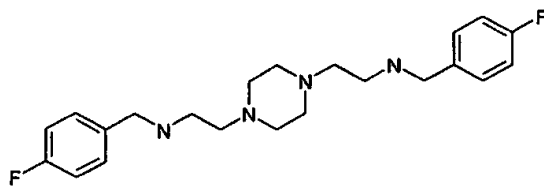


(12)

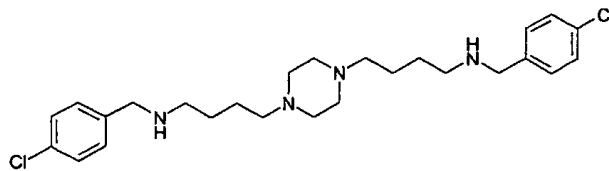
5



(13)

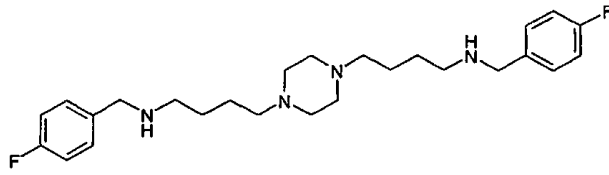


(14)

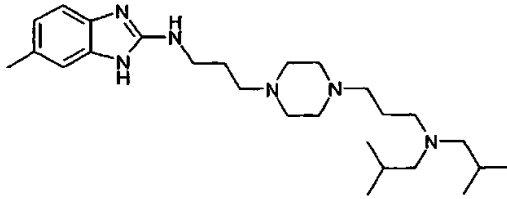


(15)

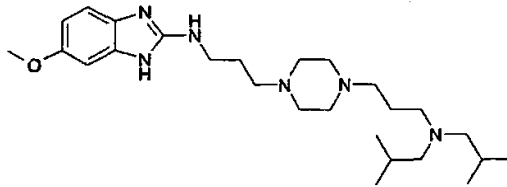
10



(16)

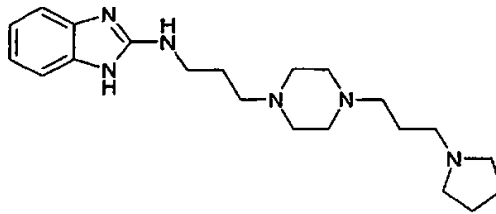


(17)

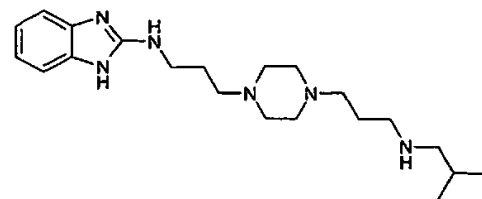


(18)

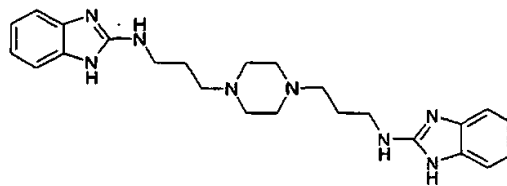
5



(19)



(20)



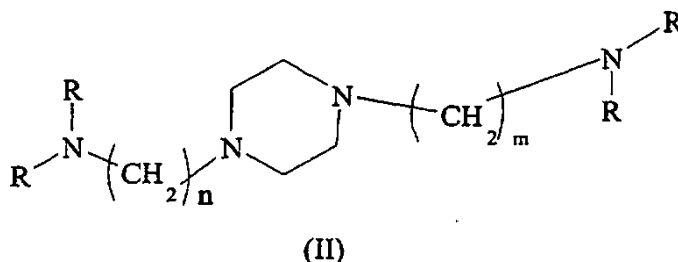
(21)

10

y sus sales con ácidos farmacéuticamente aceptables.

17. Compuesto según la reivindicación 16, para su utilización como medicamento.

18. Compuesto de fórmula general (II)



5 en la que n y m son idénticos o diferentes, y representan independientemente un número entero superior o igual a 2, comprendiendo opcionalmente la cadena hidrocarbonada resultante uno o más heteroátomos seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno y azufre, y

10 en la que R se selecciona de entre:

- un grupo alquilo de (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), lineal o ramificado, saturado o insaturado,
- un grupo aralquilo,
- un grupo arilo, o
- 15 - un grupo heteroarilo,

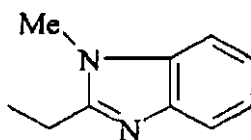
en el que el grupo alquilo de (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) puede estar posiblemente sustituido con uno o más grupos idénticos o diferentes seleccionados de entre un halógeno, el grupo ciano, el grupo hidroxilo, el grupo nitro, el grupo amino, un grupo alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)amino, un grupo alcoxi de (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), un grupo tertbutoxicarbonilamino, un grupo HO-alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-, un grupo H<sub>2</sub>N-alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-, un grupo HO-(C=O)-, un grupo alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-O-(C=O)-, un grupo alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-(C=O)-, un grupo alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-(C=O)-alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-, un grupo HSO<sub>3</sub>-alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-, un grupo H<sub>2</sub>N-(C=O)- y un grupo H<sub>2</sub>N-(C=O)-alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-,

en el que el grupo arilo se selecciona de entre los grupos bencilo, fenilo, bifenilo, naftilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, indenilo e indanilo,

en el que el grupo heteroarilo es un monociclo aromático, un biciclo aromático, o un biciclo del cual uno de los ciclos es aromático y el otro ciclo está parcialmente hidrogenado, de 5 a 12 enlaces, que comprende, en el sistema cíclico, uno, dos o tres heteroátomos, idénticos o diferentes, seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno y azufre, y

en el que cada uno de estos grupos arilo o heteroarilo comprenden posiblemente una o más sustituciones, idénticas o diferentes, seleccionadas de entre un halógeno, el grupo hidroxilo, un grupo alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), un grupo alcoxi de (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), el grupo ciano, el grupo nitro, el grupo amino y un grupo alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)amino, un grupo HO-alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-, un grupo H<sub>2</sub>N-alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-, un grupo HO-(C=O)-, un grupo alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-O-(C=O)-, un grupo alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-(C=O)-, un grupo alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-(C=O)-alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-, un grupo HSO<sub>3</sub>-alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-, un grupo H<sub>2</sub>N-(C=O)- y un grupo H<sub>2</sub>N-(C=O)-alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-,

con la condición de que se excluyan los compuestos para los cuales R representa un grupo n-hexilo o R representa un grupo



y con la condición de que se excluyan los compuestos en los que n y m son iguales a 2 y:

- 45 - R es un grupo -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, o
- R es un grupo -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-fenilo,

y sus sales con ácidos farmacéuticamente aceptables.

50 19. Compuesto según la reivindicación 18, para su utilización como medicamento.

20. Composición farmacéutica que contiene un ingrediente activo seleccionado de entre un compuesto de fórmula (II) según la reivindicación 18 y cualquiera de los compuestos (1) a (21) según la reivindicación 16, sus sales con ácidos farmacéuticamente aceptables, y sus mezclas.



6 horas

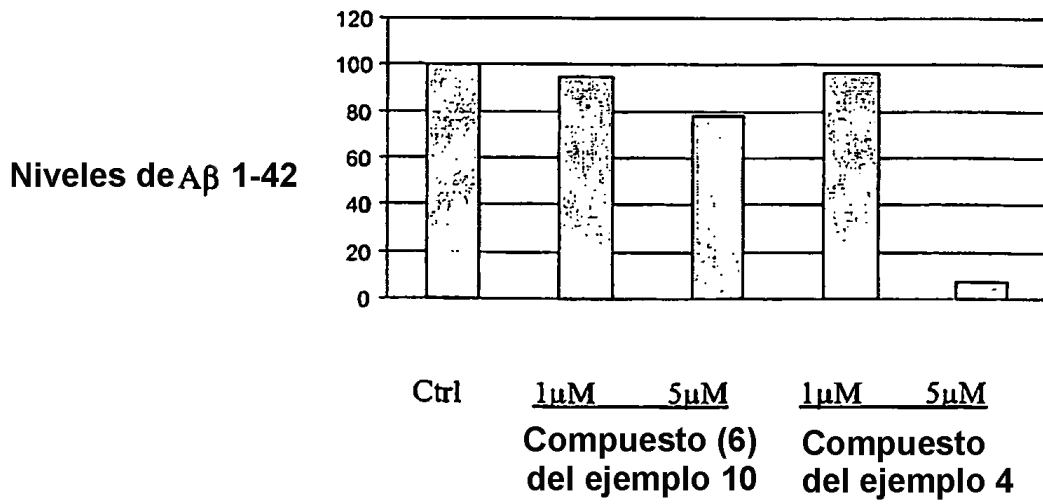
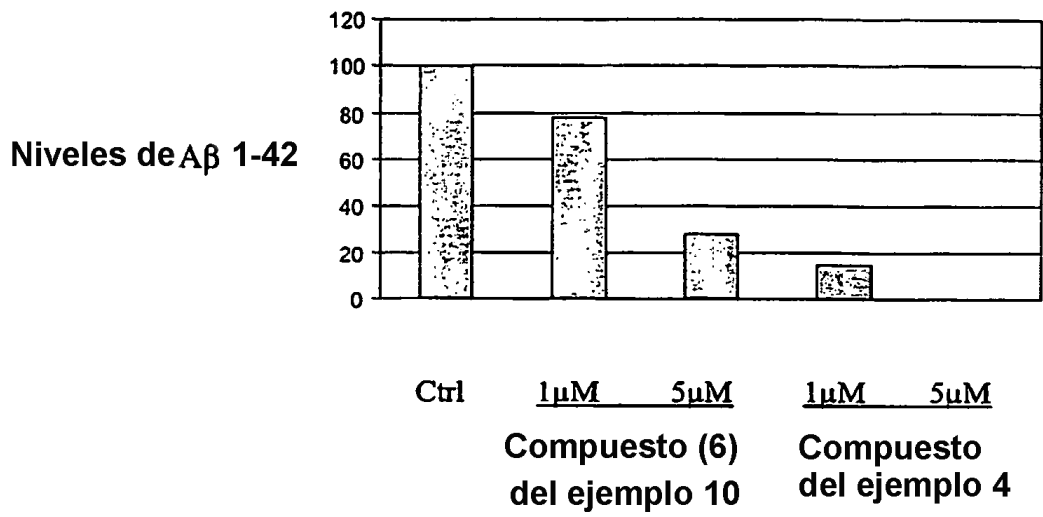


Figura 1