

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 676 698**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 491/048 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.06.2014 PCT/EP2014/063771**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.12.2014 WO14207240**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.06.2014 E 14733220 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.05.2018 EP 3013824**

54 Título: **Compuestos de carbolina útiles en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas**

30 Prioridad:

28.06.2013 EP 13305927
28.06.2013 EP 13305928

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.07.2018

73 Titular/es:

ALZPROTECT (33.3%)
Parc Eurasanté - Le Galenis, 85 C rue Nelson
Mandela
59120 Loos, FR;
UNIVERSITÉ DE LILLE 2 DROIT ET SANTÉ
(33.3%) y
INSERM - INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET
DE LA RECHERCHE MÉDICALE (33.3%)

72 Inventor/es:

MELNYK, PATRICIA;
CARATO, PASCAL;
BURLET, STÉPHANE;
NGUYEN, EMILIE;
VERWAERDE, PHILIPPE;
SERGEANT, NICOLAS y
ESTRELLA, CÉCILIA

74 Agente/Representante:

VEIGA SERRANO, Mikel

ES 2 676 698 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de carbolina útiles en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas

5 **Sector de la técnica**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos y al uso de los mismos para el tratamiento de una enfermedad relacionada con una disfunción de la proteína precursora amiloide (APP) y/o de una enfermedad relacionada con una modificación de la proteína tau. Un ejemplo de dicha enfermedad es la enfermedad de Alzheimer (EA).

Estado de la técnica

La EA es un trastorno neurodegenerativo progresivo que daña gradualmente las neuronas en regiones del cerebro implicadas en la memoria, el aprendizaje y el razonamiento.

El diagnóstico de la EA es actualmente post mortem y consiste en la comprobación de la presencia de una acumulación extracelular de péptidos amiloides β ($A\beta$) que forman depósitos amiloides en el parénquima cerebral. La EA es actualmente incurable. La EA es una enfermedad multifactorial. La causa de la mayoría de casos de Alzheimer sigue siendo esencialmente desconocida (excepto para el 1% a 5% de casos, donde se han identificado mutaciones genéticas).

Existen algunas hipótesis en conflicto que tratan de explicar la causa de la EA.

Por una parte, se ha propuesto que los depósitos de amiloide beta ($A\beta$) son la causa fundamental de la enfermedad. El apoyo para este postulado proviene de la localización de las mutaciones genéticas del Alzheimer localizadas en el gen *APP*, para el APP en el cromosoma 21, junto con el hecho de que las personas con trisomía 21 (Síndrome de Down), que tienen una copia extra del gen *APP*, presentan de forma casi universal EA a los 40 años de edad. APOE4, el mayor factor de riesgo genético para la EA, conduce también a un exceso de acumulación amiloide en el cerebro antes de que surjan los síntomas de la EA. Por lo tanto, la hipótesis de la cascada amiloide coloca la producción, la oligomerización, la agregación y la sinaptotoxicidad de amiloide en el centro de la etiopatogénesis del Alzheimer. La evidencia adicional proviene del descubrimiento de que los ratones transgénicos, que expresan una forma mutante del gen *APP* humano, desarrollan depósitos amiloides fibrilares y patología cerebral análoga al Alzheimer con déficits espaciales de aprendizaje.

Por otro lado, la EA es también conocida como tauopatía. En las tauopatías, se agregan isoformas de la proteína tau de forma anómala e hiperfosforiladas a las estructuras fibrilares de las neuronas para formar los denominados ovillos neurofibrilares (NFT). El mecanismo preciso de la formación de ovillos no se comprende completamente, pero las mutaciones del gen *tau* -denominado también MAPT para la proteína tau asociada a microtúbulos- se asocian al desarrollo de una tauopatía denominada demencia frontotemporal con parkinsonismo vinculado al cromosoma 17.

La neurodegeneración da como resultado la pérdida progresiva de estructura o función de las neuronas, conduciendo a su muerte. Muchas enfermedades neurodegenerativas, incluyendo las enfermedades del Parkinson (EP), del Alzheimer, de Huntington (EH), la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) con demencia frontotemporal, la miopatía de cuerpos de inclusión con enfermedad ósea de Paget y la demencia frontotemporal (IBMPFD) se producen como un resultado de los procesos neurodegenerativos. A medida que progresa la investigación, aparecen muchas similitudes que relacionan estas enfermedades entre sí en términos de hitos fisiopatológicos comunes a partir del nivel subcelular con los síntomas clínicos observados en pacientes. De forma notable, el espectro completo de estas enfermedades neurodegenerativas está asociado con la acumulación y agregación de proteínas no plegadas o incorrectamente plegadas tales como sinucleína, péptido amiloide, proteína tau asociada a microtúbulos, huntingtina, TDP-43, FUS/TLS etc.

La degradación de las proteínas alteradas o plegadas incorrectamente de forma patológica es un fenómeno complejo, que sigue muchas rutas celulares y está probablemente desregulada en un gran número de patologías. En la encrucijada de los sistemas celulares de degradación tales como endosoma/lisosoma, degradación asociada al retículo endoplásmico, autofagia y sistema de ubiquitina-proteosoma, la VCP (proteína que contiene valosina), denominada también p97 o CDC48, es una nueva diana terapéutica para el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas y cánceres. La VCP es un miembro de la familia de enzimas AAA+/ATPasa (las ATPasas se asocian con diversas actividades celulares) y está implicada en un número creciente de mecanismos celulares: la división celular, la biogénesis de orgánulos, la formación de la membrana del núcleo, la reparación del ADN, el transporte y la fusión de vesículas, la degradación de las proteínas y la supresión de los agregados de proteínas. Se asocia con cofactores tales como con HSP90, Ufd1 o Npl4. Se ha demostrado su importancia en varias enfermedades. En concreto, se ha mostrado que algunas mutaciones en el gen *VCP/p97* están vinculadas a IBMPFD y algunas ELA familiares. Además, varias enfermedades neurodegenerativas están asociadas a la disfunción de la degradación de la proteína (Nixon RA, Yang DS, Lee JY. *Autophagy*, 2008, 4, 590-99). Se ha propuesto recientemente la posible relación de VCP con la proteína Tau relevante de la EA (Dolan PJ, Jin YN,

Hwang W, Johnson GV. FEBS Lett, 2011,585, 3424-9; Abisambra JF1, Jinwal UK, Blair LJ, O'Leary JC 3º, Li Q, Brady S, Wang L, Guidi CE, Zhang B, Nordhues BA, Cockman M, Suntharalingham A, Li P, Jin Y, Atkins CA, Dickey CA. J Neurosci. La acumulación de Tau activa la respuesta de la proteína no plegada deteriorando la degradación asociada al retículo endoplásmico. 29 de mayo de 2013;33(22):9498-507. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5397-12.2013).
 5 VCP/p97, que es esencial para la maduración de los autofagosomas que contienen ubiquitina, es una potencial diana terapéutica de elección para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

El documento WO 2006/051489 describe el uso de derivados de 1,4-bis(3-aminoalquil) piperazina en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, particularmente en el tratamiento de la EA. Los compuestos divulgados en el documento anteriormente mencionado son capaces de a) aumentar los fragmentos carboxiterminales de APP (APP-CTF) que poseen todos en común los últimos 50 aminoácidos de APP, y especialmente aquellos que tienen actividades fisiológicas potenciales, tales como los apéndices α (APP-CTF alfa) y los apéndices ϵ (APP-CTF gamma o AICD para el dominio intracelular de APP), b) aumentar el fragmento soluble sAPP α , c) disminuir la producción de subproductos neurotóxicos de APP, es decir, péptidos β -amiloides ($A\beta$), especialmente en su forma x-42 y d) sin modificar la expresión de APP y en ausencia de neurotoxicidad.
 10
 15

Un objeto de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos que pueden ser útiles como fármacos, especialmente para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el trastorno de APP, para el tratamiento de tauopatías y más concretamente para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas tales como EA, enfermedad de cuerpos de Lewy, síndrome de Down, angiopatía amiloide, EP, ELA, degeneración del lóbulo frontotemporal e IBMPFD.
 20

Otro objeto de la presente invención es proporcionar compuestos que tengan un efecto sobre la patología de Tau.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar compuestos que tengan una actividad biológica en al menos uno de los mecanismos anteriormente mencionados a) a d) con respecto a los péptidos β -amiloides ($A\beta$) y los mecanismos anteriormente mencionados con respecto a la patología de tau.
 25

Otro objeto es proporcionar compuestos útiles como fármacos, especialmente para el tratamiento de las enfermedades anteriormente mencionadas, teniendo dichos compuestos una eficacia mejorada y/o una solubilidad mejorada y/o una toxicidad mejorada y/o una estabilidad mejorada *in vivo* y/o una biodisponibilidad mejorada y/o dichos compuestos son más fáciles de sintetizar a escala industrial.
 30

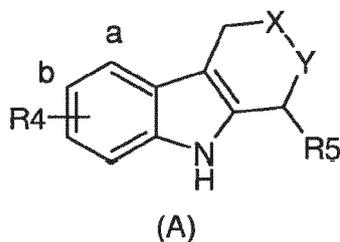
Otro objeto de la presente invención es proporcionar compuestos que pueden ser activos, cuando se administran por vía oral.
 35

Otro objeto de la invención es proporcionar compuestos capaces de interactuar y/o reaccionar con VCP/p97.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende los compuestos de la presente invención. Ventajosamente, esta composición puede administrarse por vía oral.
 40

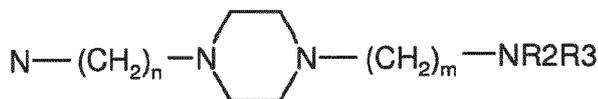
Objeto de la invención

Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (A)
 45



o una sal, solvato, clatrato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X e Y son diferentes entre sí y se seleccionan entre:
 50

CH₂ y



en la que
 55

- **n** y **m** se seleccionan de forma independiente entre 2 y 3; y
- **R2** y **R3** se seleccionan de forma independiente entre sí entre los grupos que consisten en:

- alquilo (C₁-C₁₂) lineal o ramificado; alqueno (C₂-C₁₂) lineal o ramificado; alquino (C₂-C₁₂) lineal o ramificado; dicho grupo alquilo, grupo alqueno o grupo alquino puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre grupos halógeno, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, acilamino, aroilamino, heteroaroilamino y carboxi;
- heteroaroilamino;
- heterocicloalquilo (C₂-C₆) que comprende en el ciclo un átomo de oxígeno y/o un átomo de nitrógeno;
- bencilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, halógeno, un grupo éter y/o un grupo amino; o

R2 y **R3** forman junto con el átomo de nitrógeno que los transporta un heterociclo (C₂-C₇) saturado o insaturado;

R4 se selecciona entre F, Cl, H, O-CH₃, y -CH₃;

R5 se selecciona entre H, CH₃ y un grupo fenilo;

con la condición que **R5** sea H si **X** no es CH₂.

Los compuestos de acuerdo con la invención son capaces de aumentar APP-CTF alfa y AICD, como se ha mencionado anteriormente. Pueden ser terapéuticamente eficaces sin implicar toxicidad celular.

Los compuestos de la invención pueden sintetizarse fácilmente y a bajo coste.

Los compuestos de acuerdo con la invención son también activos para VCP/p97 y por tanto son fármacos multidiana.

Descripción detallada de la invención

Tal como se ha señalado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de Fórmula (A), así como a sus sales, solvatos, clatratos, hidratos, y polimorfos farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con la invención, y **n** se selecciona de forma independiente entre 2 y 3. Ventajosamente, **m** y **n** son idénticos, y, por ejemplo, iguales a 2 o 3.

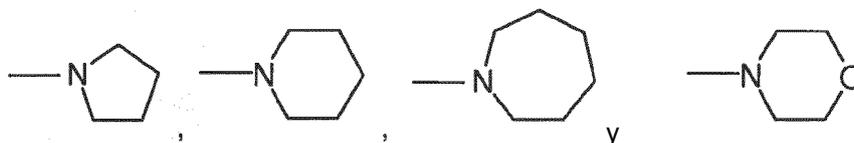
De acuerdo con una realización, **R2** y **R3** son idénticos y se seleccionan entre alquilos (C₁-C₁₂).

Por consiguiente, **R2** y **R3** pueden ser idénticos y grupos tanto isobutilo como metilo. Estos compuestos son particularmente activos *in vitro*.

Ventajosamente, **R4** se selecciona entre F, Cl, H y O-CH₃ y ventajosamente, **R4** es F.

R4 puede unirse al átomo de carbono en la posición b.

De acuerdo con la invención, **R2**, **R3** y el átomo de nitrógeno que los transporta pueden formar uno de los siguientes grupos heterocíclicos:

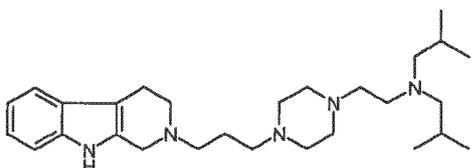
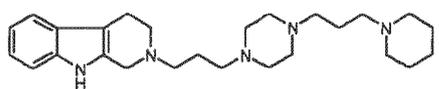
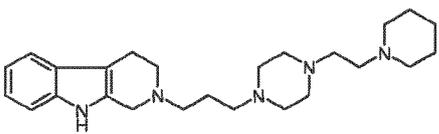
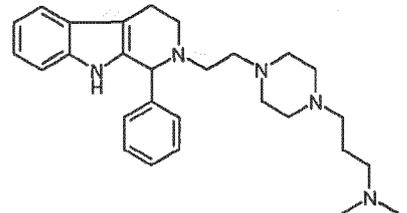


Por consiguiente, **R2**, **R3** y el átomo de nitrógeno que los transporta pueden formar un grupo pirrolidinilo.

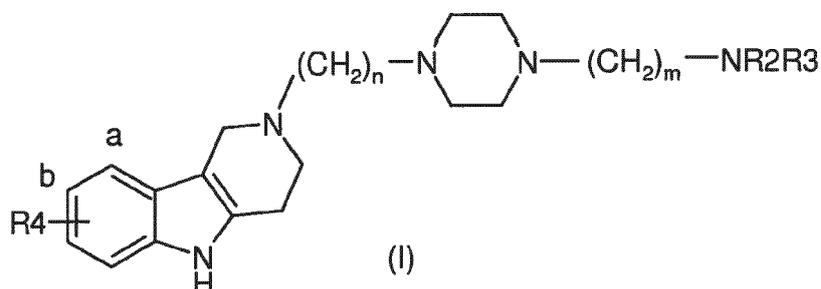
Los compuestos particularmente preferidos de la invención son aquellos seleccionados entre el grupo que consiste en:

Compuesto n.º	Estructura	Nombre
3.1a		<i>N,N</i> -diisobutil-3-[4-(3-(1,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -pirido[4,3- <i>b</i>])indol-2- <i>il</i>)propil]piperazin-1- <i>il</i>]propilamina

Compuesto n.º	Estructura	Nombre
3.1b		<i>N,N</i> -diisobutil-3-(4-(3-(8-metoxi-1,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -pirido[4,3- <i>b</i>]indol-2-il)propil)piperazin-1-il)propilamina
3.1c		<i>N,N</i> -diisobutil-3-[4-(3-(8-metil-1,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -pirido[4,3- <i>b</i>]indol-2-il)propil)piperazin-1-il]propilamina
3.1d		<i>N,N</i> -diisobutil-3-(4-(3-(8-fluoro-1,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -pirido[4,3- <i>b</i>]indol-2-il)propil)piperazin-1-il)propilamina
3.1f		8-Fluoro-2-{3-[4-(3-(pirrolidin-1-il)propil)piperazin-1-il]propil}-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -pirido[4,3- <i>b</i>]indol
3.ig		<i>N,N</i> -diisobutil-2-(4-(3-(8-metoxi-1,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -pirido[4,3- <i>b</i>]indol-2-il)propil)piperazin-1-il)etilamina
3.1h		<i>N,N</i> -dibencil-3-[4-(3-(8-fluoro-1,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -pirido[4,3- <i>b</i>]indol-2-il)propil)piperazin-1-il]propilamina
3.1i		3-(4-(3-(8-metoxi-1,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -pirido[4,3- <i>b</i>]indol-2-il)propil)piperazin-1-il)propilpiperidina
3.2a		<i>N,N</i> -diisobutil-3-{4-[3-(1-fenil-1,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -beta-carbolin-2-il)propil]piperazin-1-il}propilamina
3.2b		<i>N,N</i> -diisobutil-3-{4-[3-(6-cloro-1,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -beta-carbolin-2-il)propil]piperazin-1-il}propilamina
3.2d		<i>N,N</i> -dimetil-3-(4-(3-(1,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -beta-carbolin-2-il)propil)piperazin-1-il)propilamina
3.2e		<i>N,N</i> -dimetil-3-(4-(3-(1-fenil-1,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -beta-carbolin-2-il)propil)piperazin-1-il)propilamina

Compuesto n.º	Estructura	Nombre
3.2h		<i>N,N</i> -diisobutil-2-{4-[3-(1,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -beta-carbolin-2-il)propil]piperazin-1-il}etilamina
3.2i		1-[3-(piperidin-1-il)propil]-4-(3-{1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,9 <i>H</i> -pirido[3,4- <i>b</i>]indol-2-il}propil) piperazina
3.2j		1-[2-(piperidin-1-il)etil]-4-(3-(1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,9 <i>H</i> -pirido[3,4- <i>b</i>]indol-2-il)propil)piperazina
3.2k		<i>N,N</i> -dimetil-3-(4-(2-(1-fenil-1,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -beta-carbolin-2-il)etil) piperazin-1-il)propilamina

En una primera realización, el compuesto de la invención es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I)



5

en la que

- **n** y **m** se seleccionan de forma independiente entre 2 y 3;

10 - **R4** se selecciona entre F, Cl, H, O-CH₃, y -CH₃;

- **R2** y **R3** se seleccionan de forma independiente entre sí entre los grupos que consisten en:

15 - alquilo (C₁-C₁₂) lineal o ramificado; alquenilo (C₂-C₁₂) lineal o ramificado; alquinilo (C₂-C₁₂) lineal o ramificado; dicho grupo alquilo, grupo alquenilo o grupo alquinilo puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre grupos halógeno, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, acilamino, aroilamino, heteroaroilamino y carboxi;

- heteroaroilamino;

- heterocicloalquilo (C₂-C₆) que comprende en el ciclo un átomo de oxígeno y/o un átomo de nitrógeno;

20 - bencilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, halógeno, un grupo éter y/o un grupo amino; o

R2 y **R3** forman junto con el átomo de nitrógeno que los transporta un heterociclo (C₂-C₇) saturado o insaturado; o una sal, solvato, clatrato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En esta segunda realización, **m** y **n** pueden ser idénticos o diferentes entre sí, **m** y **n** se seleccionan de forma independiente entre 2 y 3. Ventajosamente, **m** y **n** son idénticos, y, por ejemplo, ambos iguales a 2 o 3.

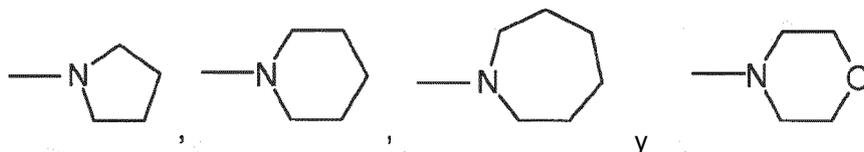
De acuerdo con un aspecto de esta primera realización, **R2** y **R3** son idénticos y se seleccionan entre alquilos (C₁-C₁₂).

30

R2 y **R3** pueden ser idénticos y grupos tanto isobutilo como metilo. Estos compuestos son particularmente activos *in vitro*.

R4 puede unirse al átomo de carbono en la posición **b**. En este caso, puede seleccionarse entre F, Cl, H y O-CH₃. Preferentemente **R4** se selecciona entre H y F. Más preferentemente, **R4** es F. Dichos compuestos son más activos sobre AICD.

De acuerdo con otro aspecto de esta primera realización, **R2**, **R3** y el átomo de nitrógeno que los trasporta pueden formar uno de los siguientes grupos heterocíclicos:



Por consiguiente, **R2**, **R3** y el átomo de nitrógeno que los transporta pueden formar un grupo pirrolidinilo. Estos compuestos son particularmente estables *in vivo*.

Los compuestos preferidos de esta primera realización son aquellos seleccionados entre el grupo que consiste en:

N,N-diisobutil-3-[4-(3-(1,3,4,5-tetrahydro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2-il)propil)piperazin-1-il]propilamina (compuesto 3.1a),

N,N-diisobutil-3-(4-(3-(8-metoxi-1,3,4,5-tetrahydro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2-il)propil)piperazin-1-il)propilamina (compuesto 3.1b),

N,N-diisobutil-3-[4-(3-(8-metil-1,3,4,5-tetrahydro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2-il)propil)piperazin-1-il]propilamina (compuesto 3.1c),

N,N-diisobutil-3-(4-(3-(8-fluoro-1,3,4,5-tetrahydro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2-il)propil)piperazin-1-il)propilamina (compuesto 3.1d),

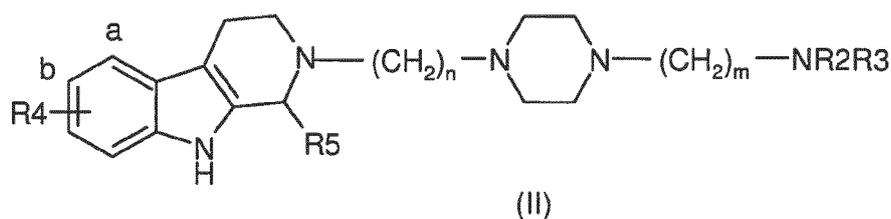
8-Fluoro-2-[3-[4-(3-(pirrolidin-1-il)propil)piperazin-1-il]propil]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol (compuesto 3.1f),

N,N-diisobutil-2-(4-(3-(8-metoxi-1,3,4,5-tetrahydro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2-il)propil)piperazin-1-il)etilamina (compuesto 3.1g),

N,N-dibencil-3-[4-(3-(8-fluoro-1,3,4,5-tetrahydro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2-il)propil)piperazin-1-il]propilamina (compuesto 3.1h),

3-(4-(3-(8-metoxi-1,3,4,5-tetrahydro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2-il)propil)piperazin-1-il)propilpiperidina (compuesto 3.1i).

En una segunda realización, el compuesto de la invención es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (II)



en la que:

n y **m** se seleccionan de forma independiente entre 2 y 3;

- **R4** se selecciona entre F, Cl, H, O-CH₃, y -CH₃;
- **R5** se selecciona entre H, CH₃ y un grupo fenilo;
- **R2** y **R3** se seleccionan de forma independiente entre sí entre los grupos que consisten en:

- alquilo (C₁-C₁₂) lineal o ramificado, alqueniilo (C₂-C₁₂) lineal o ramificado; alquiniilo (C₂-C₁₂) lineal o ramificado; dicho grupo alquilo, grupo alqueniilo o grupo alquiniilo puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre grupos halógeno, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, acilamino, aroilamino, heteroaroilamino y carboxi;

- heteroaroilamino;

- heterocicloalquilo (C₂-C₆) que comprende en el ciclo un átomo de oxígeno y/o un átomo de nitrógeno;

- bencilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, halógeno, un grupo éter y/o un grupo amino; o

R2 y **R3** forman junto con el átomo de nitrógeno que los transporta un heterociclo (C₂-C₇) saturado o insaturado;

o una sal, solvato, clatrato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

En esta segunda realización, **m** y **n** pueden ser idénticos o diferentes entre sí, **m** y **n** se seleccionan de forma independiente entre 2 y 3. Ventajosamente, **m** y **n** son idénticos e iguales a 2 o 3. Ventajosamente, **m=n=3**.

5 Ventajosamente, **R5** es H o un grupo fenilo. Cuando **R5** es un grupo fenilo, los compuestos de la invención son más eficaces sobre AICD.

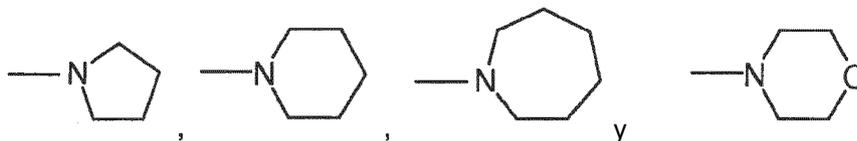
10 De acuerdo con un aspecto de esta segunda realización, **R2** y **R3** son idénticos y se seleccionan entre alquilos (C₁-C₁₂).

Por consiguiente, **R2** y **R3** pueden ser idénticos y grupos tanto isobutilo como metilo. Estos compuestos son particularmente activos *in vitro*. Ventajosamente, **R2** y **R3** son grupos metilo.

15 Ventajosamente, **R4** se selecciona entre F, Cl, H y O-CH₃ y ventajosamente, **R4** es F.

R4 puede unirse al átomo de carbono en la posición b.

20 De acuerdo con otro aspecto de esta segunda realización, **R2**, **R3** y el átomo de nitrógeno que los transporta pueden formar uno de los siguientes grupos heterocíclicos:



Por consiguiente, **R2**, **R3** y el átomo de nitrógeno que los transporta pueden formar un grupo pirrolidinilo.

25 Los compuestos preferidos de esta segunda realización son aquellos seleccionados entre el grupo que consiste en:

N,N-diisobutil-3-{4-[3-(1-fenil-1,3,4,9-tetrahidro-1*H*-beta-carbolin-2-il)propil]piperazin-1-il}propilamina (compuesto 3.2a),

30 *N,N*-diisobutil-3-{4-[3-(6-cloro-1,3,4,9-tetrahidro-1*H*-beta-carbolin-2-il)propil]piperazin-1-il}propilamina (compuesto 3.2b),

N,N-dimetil-3-(4-(3-(1,3,4,9-tetrahidro-1*H*-beta-carbolin-2-il)propil)piperazin-1-il)propilamina (compuesto 3.2d),

N,N-dimetil-3-(4-(3-(1-fenil-1,3,4,9-tetrahidro-1*H*-beta-carbolin-2-il)propil)piperazin-1-il)propilamina (compuesto 3.2e),

35 *N,N*-diisobutil-3-{4-[3-(1,3,4,9-tetrahidro-1*H*-beta-carbolin-2-il)propil]piperazin-1-il}etilamina (compuesto 3.2h),

1-[3-(piperidin-1-il)propil]-4-(3-{1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,9*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il}propil)piperazina (compuesto 3.2i),

1-[2-(piperidin-1-il)etil]-4-(3-{1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,9*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il}propil)piperazina (compuesto 3.2j),

N,N-dimetil-3-(4-(2-(1-fenil-1,3,4,9-tetrahidro-1*H*-beta-carbolin-2-il)etil)piperazin-1-il)propilamina (compuesto 3.2k).

40 La presente invención se refiere también a los compuestos de Fórmula (A) y las subfórmulas para su uso como un medicamento, especialmente, para su uso como un medicamento en el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre el grupo que consiste en tauopatías, amiloidopatías y sinucleopatías y más concretamente enfermedades neurodegenerativas, enfermedades del desarrollo y, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Paget de los huesos, demencia del lóbulo frontotemporal, esclerosis lateral amiotrófica familiar, enfermedad de cuerpos de Lewy, síndrome de Down, angiopatía amiloide, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) con degeneración frontotemporal.

La enfermedad de Paget de los huesos, la demencia del lóbulo frontotemporal, la esclerosis lateral amiotrófica familiar y la enfermedad de Alzheimer son enfermedades ya conocidas como enfermedades vinculadas con modificaciones de VCP/p97. En particular, estas enfermedades están vinculadas a modificaciones de la localización o actividad de VCP/p97 (Bartolome F1, Wu HC, Burchell VS, Preza E, Wray S, Mahoney CJ, Fox NC, Calvo A, Canosa A, Moglia C, Mandrioli J, Chiò A, Orrell RW, Houlden H, Hardy J, Abramov AY, Plun-Favreau H. Pathogenic VCP mutations induce mitochondrial uncoupling and reduced ATP levels. *Neuron*. 10 de abril de 2013;78(1):57-64. doi: 10.1016/j.neuron.2013.02.028).

55 La presente invención se refiere también a una composición que comprende como principio activo, un compuesto de acuerdo con la invención y un transportador, diluyente, excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede comprender también al menos un principio activo farmacéuticamente diferente para el tratamiento de una de las enfermedades anteriormente mencionadas.

60

La composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede estar en una forma farmacéutica adecuada para la administración oral (incluyendo la administración sublingual), para la administración parenteral (tal como inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea o infusión intravenosa), administración intracisternal o intraperitoneal para la administración tópica (incluyendo administración ocular, transdérmica y mucosal, tal como administración intranasal), mediante un parche cutáneo, un inhalador, un implante o un supositorio. La composición de acuerdo con la presente invención puede ser líquida, del tipo, por ejemplo, de un jarabe. La composición de la invención puede ser también un polvo que se puede diluir con agua, por ejemplo, antes del uso. También puede ser un sólido o semilíquido dependiendo del transportador, diluyente, adyuvante y/o excipiente utilizado para la preparación de la composición de acuerdo con la invención. La persona experta en la técnica es capaz de seleccionar el transportador, diluyente, adyuvante y/o excipiente de acuerdo con el método de administración más adecuado. Por ejemplo, la persona experta en la técnica puede consultar la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences.

Los ejemplos de formas farmacéuticas que pueden usarse de acuerdo con la presente invención incluyen, aunque no de forma limitativa, comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sobrecitos, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles, ungüentos, cremas, lociones, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, gotas, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles que se pueden reconstituir antes del uso, para la administración en forma de bolo y/o para la administración continua. Transportadores, excipientes, diluyentes y/o adyuvantes se seleccionan de acuerdo con el método de administración. Se pueden seleccionar entre lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato de calcio, alginatos, gelatina, gelatina de celulosa microcristalina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, celulosa, agua (estéril), metilcelulosa, metil y propilhidroxibenzoatos, talco, estearato de magnesio, aceites comestibles, aceites vegetales y aceites minerales o las mezclas adecuadas de los mismos. La composición farmacéutica puede contener opcionalmente otras sustancias que se usan comúnmente en las formulaciones farmacéuticas, tales como lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes dispersantes, agentes disgregantes, agentes estabilizantes, agentes isotónicos, agentes de carga, cargas, agentes conservantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes perfumantes, agentes colorantes, agentes antibacterianos y/o agentes antifúngicos tales como parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, agentes de dispensación, reguladores del caudal, agentes de liberación, etc. La composición puede formularse también con el fin de proporcionar una liberación rápida, sostenida o retrasada del(de los) compuesto(s) activo(s) contenidos en el anterior. Por ejemplo, la composición de acuerdo con la presente invención puede comprender nanopartículas que transportan al menos un compuesto de la invención. El compuesto de acuerdo con la invención puede estar en el interior de la nanopartícula o fuera de la misma, por ejemplo, unido a la superficie de la misma.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en una forma farmacéutica unitaria, y pueden envasarse de forma adecuada, por ejemplo, en una caja, blíster, un vial, frasco, sobrecito, ampolla o en cualquier soporte o recipiente monodosis o multidosis adecuado diferente (que se puede etiquetar adecuadamente); opcionalmente, con uno o más folletos que contienen información del producto y/o instrucciones para su uso. En general, dicha dosificación unitaria contendrá de 1 mg a 600 mg de al menos un compuesto de la invención. Por ejemplo, una dosificación unitaria puede contener 2 mg, 50 mg, 100 mg o 200 mg de al menos un compuesto de acuerdo con la invención. Por ejemplo una, dos o tres dosificaciones unitarias que se pueden administrar diariamente, con aproximadamente 6 horas entre dos administraciones.

Dependiendo del uso de la composición para la prevención o el tratamiento y dependiendo de la ruta de administración, el principio activo de la invención se administrará usualmente en una cantidad diaria igual a 0,1 mg/kg o superior a 0,1 mg/kg e inferior a 50 mg/kg o igual a 50 mg/kg, por ejemplo, aproximadamente 0,5, 1,5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 o 50 mg, por kilogramo de peso corporal del paciente, y se puede administrar como una única dosis diaria.

Definiciones

De acuerdo con la presente invención, la expresión "grupo alquilo" significa un grupo hidrocarburo alifático saturado que puede ser recto (lineal) o ramificado y que tiene ventajosamente 1 a 12 átomos de carbono en la cadena. Preferentemente, cuando no se especifica, un grupo alquilo de acuerdo con la invención puede tener 1 a 12, preferentemente 1 a 10, más preferentemente 1 a 6 átomos de carbono e incluso más preferentemente 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono.

La expresión "grupo alqueno" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que puede ser recto (lineal) o ramificado y que comprende al menos un doble enlace entre dos carbonos. El grupo alqueno puede tener ventajosamente 2 a 12 átomos de carbono en la cadena. Preferentemente, cuando no se especifica, un grupo alqueno de acuerdo con la invención puede tener 2 a 12, preferentemente 2 a 10, más preferentemente 2 a 6 átomos de carbono e incluso más preferentemente 2, 3 o 4 átomos de carbono. El grupo alqueno puede tener solo un doble enlace.

La expresión "grupo alquino" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que puede ser recto (lineal) o ramificado y que comprende al menos un tripe enlace entre dos carbonos. El grupo alquino puede tener ventajosamente 2 a 12 átomos de carbono en la cadena. Preferentemente, cuando no se especifica, un grupo alquino de acuerdo con la invención puede tener 2 a 12, preferentemente 2 a 10, más preferentemente 2 a 6 átomos de carbono e incluso más

preferentemente 2, 3 o 4 átomos de carbono. El grupo alquínilo puede comprender solo un triple enlace.

El término "ramificado" significa que uno o más grupos alquilo inferior, grupos alquenoilo o grupos alquínilo seleccionados entre metilo, etilo, etenilo, etinilo, propilo, propenilo, propinilo y butilo, butenilo y butinilo se unen a un alquilo de una cadena de alquilo, alquenoilo o alquínilo lineal. Cuando al menos dos grupos alquilo inferior se unen a un átomo de carbono de la cadena lineal anteriormente mencionada, pueden unirse sobre el mismo átomo de carbono o no. Ventajosamente, cuando los dos (o más) grupos alquilo, alquilenilo o alquínilo inferior se unen al mismo átomo de carbono de la cadena de alquilo lineal, pueden unirse al átomo de carbono del extremo libre de la cadena lineal, es decir, el átomo de carbono que finaliza la molécula de la invención. De acuerdo con la presente invención, un "grupo alquilo ramificado" puede ser, por ejemplo, un grupo isobutilo, isopentilo, isohexilo, isoheptilo, isoocilo, isononilo, isodecilo, isoundecanilo o isododecanilo.

El grupo alquilo, alquenoilo y alquínilo puede estar sustituido con uno o más "sustituyentes del grupo alquilo", que pueden ser idénticos o diferentes e incluyen, por ejemplo, grupos halógeno, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, acilamino, aroilamino.

El término "halógeno" se refiere a un átomo de halógeno y representa ventajosamente átomos de F, Cl y Br.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarburo saturados e insaturados cíclicos, bicíclicos, tricíclicos y policíclicos que tienen preferentemente para cada grupo cíclico 3 a 12 átomos de carbono. Preferentemente, de acuerdo con la presente invención, los cicloalquilos son ciclos saturados.

El término "alcoxi" se refiere a un $R-O$, en el que R es un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, un grupo alquilo sustituido por un sustituyente del grupo alquilo como se define en el presente documento, un grupo alquenoilo como se define en el presente documento o un grupo alquenoilo sustituido por un sustituyente del grupo alquilo como se define en el presente documento.

El término "amino" se refiere a cualquier grupo que tiene la siguiente fórmula $RR'N-$ en la que R y R' se seleccionan independientemente entre sí, entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, un grupo alquilo sustituido por un "sustituyente del grupo alquilo" como se define en el presente documento, un grupo alquenoilo como se ha definido anteriormente, un grupo alquenoilo sustituido por un "sustituyente del grupo alquilo", un grupo alquínilo o un grupo alquínilo sustituido por un "sustituyente del grupo alquilo".

El término "acilamino" se refiere a cualquier grupo que tenga la fórmula $RCON-$ en la que R es un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, un grupo alquilo sustituido por un "sustituyente del grupo alquilo" como se define en el presente documento, un grupo alquenoilo como se ha definido anteriormente, un grupo alquenoilo sustituido por un "sustituyente del grupo alquilo", un grupo alquínilo o un grupo alquínilo sustituido por un "sustituyente del grupo alquilo".

El término "aroilamino" significa un ϕCON , en el que ϕ es un grupo aromático, tales como, por ejemplo, un grupo fenilo; ϕ puede ser también policíclico.

El término "heteroaroilamino" se refiere a cualquier grupo $\phi'CON-$, en el que ϕ' es un grupo aromático, opcionalmente policíclico, que comprende en al menos un ciclo del mismo un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre como un heteroátomo.

La expresión "grupos carboxi" se refiere a cualquier grupo $RCOO-$ en el que R es un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, un grupo alquilo sustituido por un "sustituyente del grupo alquilo" como se define en el presente documento, un grupo alquenoilo como se ha definido anteriormente, un grupo alquenoilo sustituido por un "sustituyente del grupo alquilo", un grupo alquínilo o un grupo alquínilo sustituido por un "sustituyente del grupo alquilo".

Un "grupo éter" es, de acuerdo con la presente invención, un grupo ROR' en el que R y R' son diferentes o idénticos y se seleccionan entre grupos alquilo, alquenoilo y alquínilo como se ha definido anteriormente, grupos alquilo sustituidos por un "sustituyente del grupo alquilo" como se ha definido en el presente documento, grupos alquenoilo como se ha definido anteriormente y grupos alquenoilo sustituidos por un "sustituyente del grupo alquilo". R y R' pueden formar un ciclo formando por tanto un éter cíclico. De acuerdo con la invención, R o R' se unen a un carbono del grupo bencilo.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" significa adecuado para su uso en contacto con las células de un organismo vivo, especialmente un mamífero y más especialmente un ser humano, sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta inmunitaria o similar y proporcionando un equilibrio de beneficio/riesgo razonable.

La expresión "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)" se refiere a cualquier sal obtenida de un compuesto de la invención, teniendo dicha sal una actividad biológica ligeramente similar en comparación con la actividad biológica de dicho compuesto de la invención. Las sales de acuerdo con la presente invención pueden obtenerse de ácidos o

bases orgánicas e inorgánicas. Las sales farmacéuticamente aceptables se revisan, por ejemplo, en "Berge, et al ((1997) J. pharm. Sd, vol 66, 1).

5 La sal farmacéuticamente aceptable adecuada puede seleccionarse entre clorhidratos, sulfatos, bisulfatos y/o fosfatos.

El término "tratamiento" y los términos derivados significan invertir, aliviar, detener o prevenir el trastorno y/o al menos un síntoma vinculado a dicho trastorno. El término "tratamiento" se refiere también a un tratamiento profiláctico que puede retrasar el inicio de las enfermedades anteriormente mencionadas.

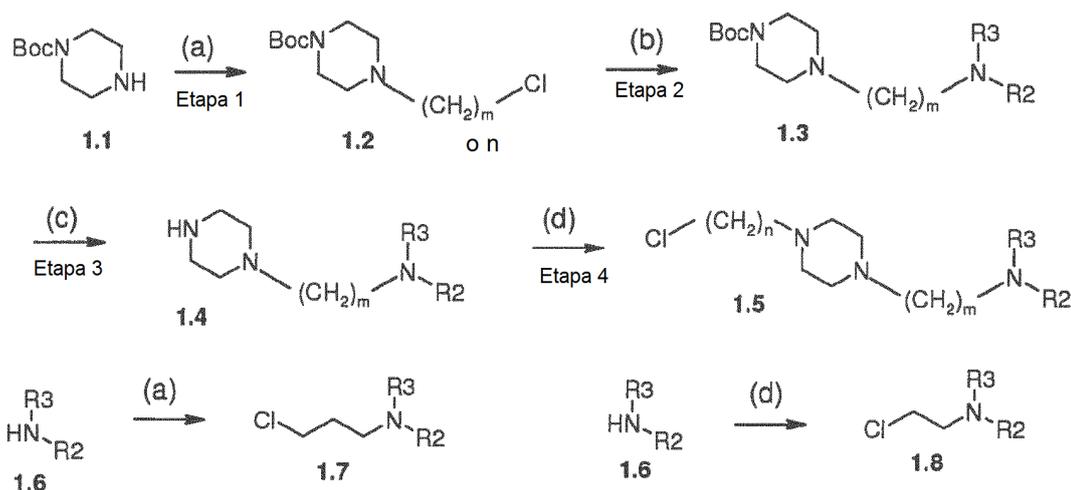
10 Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para el tratamiento de cualquier organismo vivo, más especialmente un mamífero y más particularmente un ser humano y más concretamente un ser humano de aproximadamente 65 años de edad.

15 **Parte experimental**

Parte química

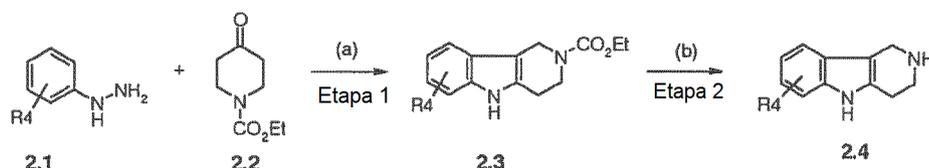
20 En los esquemas generales mencionados adicionalmente, **n**, **m**, **R2**, **R3**, **R4**, y **R5** se refieren a los valores y grupos como se ha definido anteriormente, respectivamente.

Esquema 1: Preparación de intermedios derivados de cloroalquil-piperazina

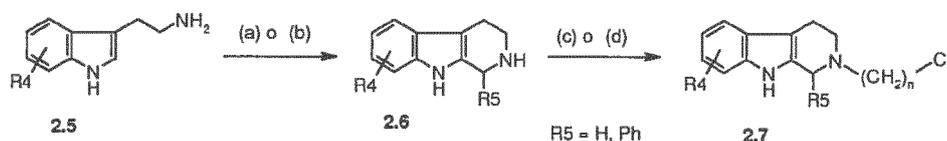


25 Reactivos: (a) 1-bromo-3-cloropropano o 1-bromo-2-cloroetano, K_2CrO_3 , NaI, acetonitrilo, ta (ta = temperatura ambiente); (b) HNR_2R_3 , diisopropiletilamina, NaI, CH_3CN , reflujo; (c): TFA, CH_2Cl_2 , ta; (d): (i) 3-bromo-1-propanol o 2-bromoetanol, EtOH, reflujo; (ii) $SOCl_2$, CH_2Cl_2 , $0^\circ C \rightarrow$ reflujo.

30 **Esquema 2: Preparación de intermedios de derivados de triciclos**
Esquema 2a gamma carbolinas-y cloroalquil beta carbolinas

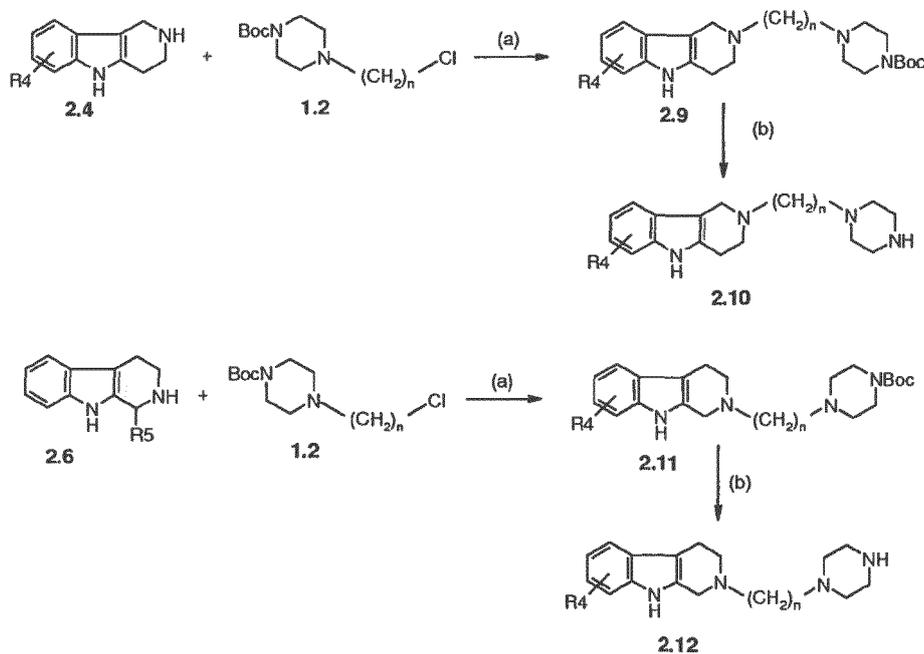


35 Reactivos: (a) EtOH, con o sin HCl, reflujo (b): KOH, EtOH/agua, ta



Reactivos: (a) HCHO 37%, CH_3CO_2H , CH_3OH , ta; (b): PhCHO, TFA, CH_2Cl_2 , ta; (c): 1-bromo-3-cloropropano, K_2CO_3 , acetonitrilo, reflujo; (d) (i) 2-bromoetanol, K_2CO_3 , acetonitrilo, reflujo; (ii) $SOCl_2$, CH_2Cl_2 , ta.

Esquema 2b: alquilpiperazina gamma y beta-carbolinas

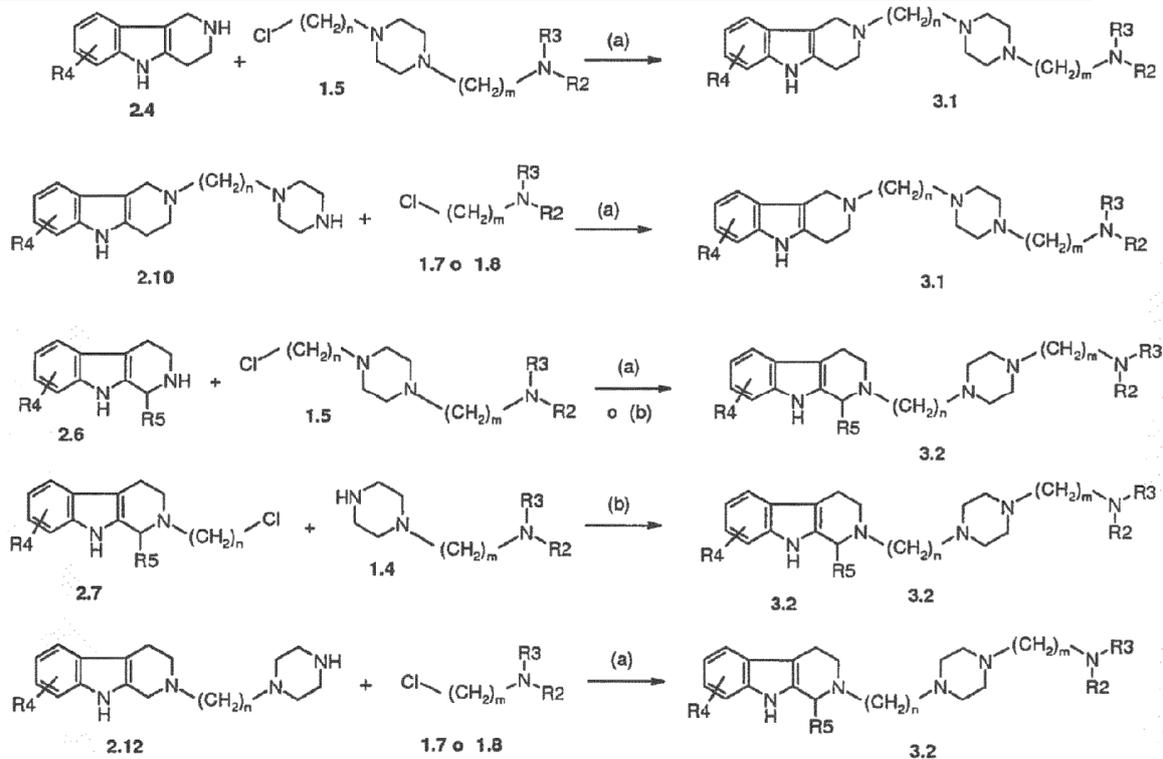


Reactivos: (a) K₂CO₃, CH₃CN, reflujo; (b): HCl 8 %, MeOH

5

Esquema 3: Preparación de compuestos de la invención

Esquema 3a: Cadena secundaria de amino en el anillo C de compuestos tricíclicos



10 Reactivos: (a): K₂CO₃, NaI, acetonitrilo o metanol, reflujo (Procedimiento E1); (b): trietilamina, HNR₂R₃, NaI, acetonitrilo, reflujo (Procedimiento E2).

1. General

Se registraron los espectros de ^1H , y ^{13}C en un espectrómetro Bruker de 300 MHz. Los desplazamientos químicos (δ) se proporcionan en ppm con respecto al patrón interno de disolvente. Se registraron los cromatogramas de CL/EM en un sistema Alliance 2695 de Waters (columna X-Terra, espectrómetro de masas por ionización). Se registraron los espectros de masas de algunos compuestos en un aparato MALDI-TOF Voyager-DE-STR (Applied Biosystems).

2. Procedimiento general A: Preparación de intermedios derivados de cloroalquilpiperazina (compuesto 1.5): Esquema 1**Etapa 1: Preparación de 4-(3-cloropropil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (compuesto 1.2)**

A una solución agitada de piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**1.1**) (10 g, 53,7 mmol) en acetonitrilo (125 ml) se añadió 1-bromo-3-cloropropano (21,13 g, 134,2 mmol, 2,5 eq), carbonato de potasio (7,4 g, 53,7 mmol, 1 eq) y yoduro de sodio (8,05 g, 53,7 mmol, 1 eq). La mezcla se agitó durante 24 h a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente. El residuo se solubilizó de nuevo en CH_2Cl_2 y se basificó con una solución de NaOH 1 M. Se separaron dos capas y la capa acuosa se extrajo tres veces con CH_2Cl_2 . La capa orgánica combinada se secó con MgSO_4 y se evaporó a presión reducida para dar el compuesto **1.2** con una pureza buena, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación. MALDI-TOF m/z 263,10-265,14 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Etapa 2: Preparación de los Compuestos 1.3

A una solución agitada de 4-(3-cloropropil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**1.2**) (11,35 g, 43,3 mmol, 1 eq) en CH_2Cl_2 (400 ml) se añadió la amina (5 eq), *N,N*-diisopropiletilamina (5,6 g, 43,3 mmol, 1 eq) y yoduro de sodio (6,5 g, 43,3 mmol, 1 eq). La mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante 24 horas. A continuación se evaporó el disolvente. El residuo se solubilizó de nuevo en CH_2Cl_2 y se alcalinizó con una solución de NaOH 1 M. Se separaron dos capas y la capa acuosa se extrajo tres veces con CH_2Cl_2 . La capa orgánica combinada se secó con MgSO_4 y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeO}$:95/5) para dar los correspondientes compuestos **1.3**.

Ejemplo 1: Preparación de 4-(3-(*N,N*-diisobutilamino)propil)piperazina-1-carboxilato *terc*-butilo (compuesto 1.3a)

El compuesto **1.3a** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito utilizando *N,N*-diisobutilamina (27,96 g, 5 eq). Rendimiento: 73%. MALDI-TOF m/z 356,30 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 2: Preparación de 4-(3-(*N,N*-dibencilamino)propil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (compuesto 1.3b)

El compuesto **1.3a** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito utilizando *N,N*-dibencilamina (42,7g, 5 eq). Rendimiento: 49%. CLEM m/z 424,30 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 3: Preparación de 4-(3-(pirrolidin-1-il)propil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (compuesto 1.3c)

El compuesto **1.3c** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito utilizando pirrolidina (15,4 g, 5 eq). Rendimiento: 80%. CLEM m/z 298,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Etapa 3: Preparación de los Compuestos 1.4

A una solución agitada de **1.3** (15 mmol) en CH_2Cl_2 (80 ml) a temperatura ambiente se añadió ácido trifluoroacético (22,2 ml, 290 mmol, 20 eq). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se eliminó el disolvente mediante evaporación. El residuo se basificó utilizando una mezcla de una solución saturada de NaHCO_3 y una solución de NaOH 6 M (100/10 v/v), y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó con MgSO_4 y se evaporó para dar la amina **1.4**.

Ejemplo 1: Preparación de *N,N*-diisobutil-3-(piperazin-1-il)propilamina (compuesto 1.4a)

El compuesto **1.4a** se sintetizó a partir del compuesto **1.3a** de acuerdo con el procedimiento descrito. Rendimiento: 96%. MALDI-TOF m/z 256,32 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 2: Preparación de *N,N*-dibencil-3-(piperazin-1-il)propilamina (compuesto 1.4b)

El compuesto **1.4b** se sintetizó a partir del compuesto **1.3b** de acuerdo con el procedimiento descrito. Rendimiento: 96%. MALDI-TOF m/z 324,08 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 3: Preparación de 3-(piperazin-1-il)propilpirrolidina (compuesto 1.4c)

El compuesto **1.4c** se sintetizó a partir del compuesto **1.3c** de acuerdo con el procedimiento descrito. Rendimiento: 90%. CLEM m/z 198,3 [M+H]⁺

5

Etapa 4: Preparación de derivados de cloroalquilpiperazina 1.5

A una solución agitada de **1.4** (1 eq) en etanol a temperatura ambiente se añadió 1-bromoalquil-1-ol (1,7 eq), carbonato de potasio (3 eq) y yoduro de sodio (1eq). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 24 h. Las sales minerales se eliminaron mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se solubilizó en CH₂Cl₂, se filtró de nuevo para eliminar las sales minerales residuales y se evaporó. El derivado de alcohol bruto se solubilizó en CH₂Cl₂ y se enfrió a 0°C. A continuación se añadió cloruro de tionilo (6 eq) gota a gota. Tras 2 h de agitación a reflujo y durante la noche a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó. El producto bruto resultante se solubilizó en una mezcla de CH₂Cl₂ y agua. La capa acuosa se alcalinizó y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó con MgSO₄, se evaporó y purificó mediante cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH:90/10) para dar los derivados de cloroalquil piperazina **1.5a-d**.

10

15

Ejemplo 1: Preparación de *N,N*-diisobutil-3-(4-(3-cloropropil)piperazin-1-il)propilamina (compuesto 1.5a)

El compuesto **1.5a** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito utilizando *N,N*-diisobutil-3-(piperazin-1-il)propilamina (**1.4a**) y 3-bromopropanol. Rendimiento: 60%. MALDI-TOF m/z 332,3-334,3 [M+H]⁺

20

Ejemplo 2: Preparación de *N,N*-dibencil-3-(4-(3-cloropropil)piperazin-1-il)propilamina (compuesto 1.5b)

El compuesto **1.5b** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito utilizando *N,N*-dibencil-3-(piperazin-1-il)propilamina (**1.4b**) y 3-bromopropanol. Rendimiento: 63%. CLEM m/z 400,24-402,23 [M+H]⁺

25

Ejemplo 3: Preparación de 3-(4-(3-cloropropil)piperazin-1-il)propilpirrolidina (compuesto 1.5c)

El compuesto **1.5c** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito utilizando 3-(piperazin-1-il)propilpirrolidina (**1.4c**) y 3-bromopropanol. Rendimiento: 30%. CLEM m/z 274,4-275,2 [M+H]⁺

30

Ejemplo 4: Preparación de *N,N*-diisobutil-3-(4-(2-cloroetil)piperazin-1-il)propilamina (compuesto 1.5d)

El compuesto **1.5d** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito utilizando *N,N*-diisobutil-3-(piperazin-1-il)propilamina (**1.4a**) y 2-bromoetanol. Rendimiento: 40%. MALDI-TOF m/z 318,1-320,1 [M+H]⁺

35

Preparación de 3-cloro-*N,N*-diisobutilproplamina (compuesto 1.7)

A una solución agitada de *N,N*-diisobutilamina (**1.6**) (3 g, 23,2 mmol) en acetonitrilo (150 ml) se añadió 1-bromo-3-cloropropano (10,90 g, 69,6 mmol, 3 eq), carbonato de potasio (6,4 g, 46,4 mmol, 2 eq). La mezcla se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. La capa inorgánica se filtró y el disolvente se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice o mediante TLC preparativa (CH₂Cl₂/MeOH: 90/10) proporcionando el compuesto **1.7**. Rendimiento 18%. CLEM m/z 206,1 [M+H]⁺.

45

Preparación de 2-cloro-*N,N*-diisobutiletilamina (compuesto 1.8)

A una solución agitada de *N,N*-diisobutilamina (**1.6**) (3 g, 23,2 mmol) en acetonitrilo (50 ml) a temperatura ambiente se añadió 2-bromoetanol (4,35 g, 34,8 mmol, 1,5 eq), carbonato de potasio (6,4 g, 46,4 mmol, 2 eq). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 24 h. Las sales minerales se eliminaron mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se solubilizó en CH₂Cl₂, se filtró de nuevo para eliminar las sales minerales residuales y se evaporó.

50

El derivado de alcohol bruto se solubilizó en CH₂Cl₂ y se enfrió a 0°C. A continuación se añadió cloruro de tionilo (13,8 g, 116 mmol, 5 eq) gota a gota. Tras agitar durante la noche a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂/MeO:90/10) para dar el compuesto **1.8**. Rendimiento 37%. CLEM m/z 192,6 [M+H]⁺.

55

3. Procedimiento general B: Preparación de intermedios derivados de triciclos de gamma carbolina (compuestos 2.3 y 2.4): Esquema 2a

60

Etapa 1: Preparación de los Compuestos 2.3

N-carbetoxi-4-piperidona **2.2** (1 eq) y la fenilhidroxilamina o fenilhidrazina **2.1** adecuada (1 eq) se disolvieron en etanol absoluto a temperatura ambiente, y se puede añadir una solución de HCl 12 N. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 h o durante la noche, a continuación se enfrió a temperatura ambiente. El tratamiento de la

65

mezcla resultante de acuerdo con un procedimiento adecuado proporcionó los productos correspondientes.

Ejemplo 1: Preparación de 1,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de etilo (compuesto 2.3a)

5 El compuesto **2.3a** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito utilizando N-carbetoxi-4-piperidona y fenilhidrazina. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. Rendimiento 90%. CLEM m/z 245,12 [M+H]⁺

10 **Ejemplo 2: Preparación de 8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de etilo (compuesto 2.3b)**

El compuesto **2.3b** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito utilizando N-carbetoxi-4-piperidona y 4-metoxifenilhidrazina a reflujo durante 2 h. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se hidrolizó mediante extracción en agua con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con MgSO₄, se evaporó y se purificó mediante
15 TLC preparativa (CH₂Cl₂/MeOH:98/2). Rendimiento 93%. CLEM m/z 275,37 [M+H]⁺

Ejemplo 3: Preparación de 8-metil-1,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de etilo (compuesto 2.3c)

20 El compuesto **2.3c** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito utilizando N-carbetoxi-4-piperidona y 4-metilfenilhidrazina a reflujo durante la noche. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. Rendimiento 98 %. CLEM m/z 259,15 [M+H]⁺

25 **Ejemplo 4: Preparación de 8-fluoro-1,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de etilo (compuesto 2.3d)**

El compuesto **2.3d** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito utilizando N-carbetoxi-4-piperidona y 4-fluorofenilhidrazina a reflujo durante 2 h. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se hidrolizó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se evaporó y purificó mediante TLC
30 preparativa (CH₂Cl₂/MeOH:98/2). Rendimiento 75%. CLEM m/z 263,23 [M+H]⁺

Etapa 2: Preparación de los Compuestos 2.4

35 A la solución de **2.3** (13 mmol, en 30 ml de etanol), se añadió una solución de KOH (15 eq, en 60 ml de etanol/H₂O 6/1 v/v). La mezcla de reacción se agitó durante 15 o 24 horas a reflujo, a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se lavó con una solución de NaOH 1 M y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y el disolvente se evaporó para dar como resultado el compuesto **2.4**.

40 **Ejemplo 1: Preparación de 2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol (compuesto 2.4a)**

El compuesto **2.4a** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito utilizando 1,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de etilo (**2.3a**) a reflujo durante 15 h. Rendimiento: 35 %. CLEM m/z 172,95 [M+H]⁺

45 **Ejemplo 2: Preparación 8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol (compuesto 2.4b)**

El compuesto **2.4b** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito utilizando 1,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de etilo (**2.3b**) a reflujo durante 15 h. Rendimiento: 78%. CLEM m/z 203,21 [M+H]⁺

50 **Ejemplo 3: Preparación de 8-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol (compuesto 2.4c)**

El compuesto **2.4c** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito utilizando 8-metil-1,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de etilo (**2.3c**) a reflujo durante 15 h. Rendimiento: 75 %. CLEM m/z 187,12 [M+H]⁺

55 **Ejemplo 4: Preparación de 8-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol (compuesto 2.4d)**

El compuesto **2.4d** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito utilizando 8-fluoro-1,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de etilo (**2.3d**) a reflujo durante 15 h. Rendimiento: 46 %. CLEM m/z 191,12 [M+H]⁺

4. Procedimiento general C: Preparación de intermedios derivados de triciclos de gamma carbolina (compuestos 2.6 y 2.7): Esquema 2a

65 **Ejemplo 1 - Preparación de 1-fenil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolina (2.6b)**

A una solución agitada de triptamina (5 g, 31,2 mmol) en diclorometano (70 ml) se añadió ácido trifluoroacético (3,6 ml, 46,8 mmol, 1,5 eq), y benzaldehído (4 ml, 46,8 mmol, 1,5 eq). La mezcla se agitó durante 48 h a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó. El residuo se lavó con éter dietílico, acetato de etilo, y se filtró para dar el compuesto **2.6b** con una pureza buena, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación.

5 Rendimiento: 71 %. CLEM m/z 249,13 [M+H]⁺

Procedimiento general para la preparación de los compuestos 2,7

10 A una solución agitada de los compuestos **2.6** (1 eq) en acetonitrilo (50 ml) se añadió 1-bromo-3-cloropropano (2 eq), carbonato de potasio (3 eq). La mezcla se agitó durante 3 días a temperatura ambiente, se filtró el mineral y se evaporó el disolvente y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo:9,5/0,5).

Ejemplo 1 - Preparación de 2-(3-cloropropil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolina (compuesto 2.7a)

15 El compuesto **2.7a** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito utilizando 2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolina (**2.6a**) (3 g, 17,4 mmol) y 1-bromo-3-cloropropano (3,4 ml, 2 eq). Rendimiento 77%. CLEM m/z 249,4-251,3 [M+H]⁺

Ejemplo 2 - Preparación de 2-(3-cloropropil)-1-fenil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolina (compuesto 2.7b)

20 El compuesto **2.7b** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente utilizando 1-fenil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolina (**2.6b**) (3 g, 8,6 mmol) y 1-bromo-3-cloropropano (1,7 ml, 2 eq). Rendimiento 53%. CLEM m/z 325,6-327,2 [M+H]⁺

25 **Ejemplo 3 - Preparación de clorhidrato de 2-(2-cloroetil)-1-fenil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolina (compuesto 2.7c)**

Etapa 1: 2-(1-Fenil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolin-2-il)etanol

30 A una solución de acetonitrilo (50 ml), se añadió 1-fenil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolina (**2.6b**) (3,0 g, 8,6 mmol), carbonato de potasio (3,5 g, 3 eq) y 2-bromoetanol (1,6 ml, 2 eq). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 24 h, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/metanol:99,8/0,2). Rendimiento 74%; CLEM m/z 293,2 [M+H]⁺

35 **Etapa 2: Clorhidrato de 2-(2-cloroetil)-1-fenil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolina**

A una solución de diclorometano (150 ml), se añadió 2-(1-fenil-2,3,4,9-tetrahidro-beta-carbolin-2-il)etanol (3,0 g, 10 mmol). La solución se enfrió a 0°C y se añadió cloruro de tionilo (2,2 ml, 30 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con una solución acuosa de al 5% de carbonato de potasio (100 ml) y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 99/1) para dar como resultado el compuesto correspondiente **2.7c**. El producto oleoso se solubilizó en acetato de etilo, a continuación se añadió éter dietílico (20 ml) saturado con ácido clorhídrico gaseoso. El precipitado se filtró y se lavó con acetato de etilo para dar como resultado el compuesto **2.7c**. Rendimiento 84%; CLEM m/z 311,1-313,2 [M+H]⁺

40
45

5. Procedimiento general D: Preparación de los intermedios derivados de triciclos de beta y gamma carbolina (compuestos 2,9, 2.10, 2.11, 2.12): Esquema 2b

50 **Preparación de 4-(3-(8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2-il)propil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 2.9)**

A una solución de 8-metoxi-1H,2H,3H,4H,5H-pirido[4,3-b]indol **2.4** (1,3 g, 6,43 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se añadió el 4-(3-cloropropil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo **1.2** (1,69 g, 6,43 mmol) y K₂CO₃ (1,33 g, 9,64 mmol). Tras agitarse durante 24 h a reflujo, el mineral se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice o mediante TLC preparativa (CH₂Cl₂/MeOH: 90/10) proporcionando el compuesto **2.9**. Rendimiento 49%. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ= 1,47(s, 12H), 1,82 (m, 2H), 2,32-2,48 (m, 6H), 2,63 (m, 4H), 2,79 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 3,42 (m, 4H), 3,67 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 6,70 (dd, 1H, J = 2,4 Hz, J = 8,8 Hz), 6,83 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,00 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,75 (s, 1H). CLEM m/z 429,1 [M+H]⁺.

55
60

Preparación de 1-(3-(8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2-il)propil)piperazina (compuesto 2.10)

A una solución agitada de **2.9** (900 mg, 2,1 mmol) en MeOH (50 ml) a temperatura ambiente se añadió HCl al 8% (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se eliminó el disolvente mediante evaporación. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice o mediante TLC preparativa (CH₂Cl₂/MeOH (saturado con NH₃gaseoso): 90/10) proporcionando el compuesto **2.10**. Rendimiento 94%. RMN ¹H

65

(300 MHz, MeOD) δ = 2,12 (m, 2H), 2,52 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,78 (m, 4H), 3,18-3,28 (m, 6H), 3,45 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 3,72 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,83 (s, 3H), 4,53 (s, 2H), 6,77 (dd, 1H, J = 2,4 Hz, J = 8,8 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 8,8 Hz). CLEM m/z 329,1 [M+H]⁺.

5 **Preparación de 4-(3-{1H,2H,3H,4H,9H-pirido[3,4-b]indol-2-il}propil) piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (compuesto 2.11)**

10 A una solución de 1,2,3,4-tetrahidro-9H-pirido[3,4-b]indol **2.6** (1,57 g, 9,13 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se añadió 4-(3-cloropropil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo **1.2** (2,00 g, 7,61 mmol) y K₂CO₃ (1,57 g, 11,4 mmol). Tras agitarse durante 24 h a reflujo, el mineral se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice o mediante TLC preparativa (CH₂Cl₂/MeOH: 90/10) proporcionando el compuesto **2.11**. Rendimiento 82%. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ = 1,48 (s, 12H), 1,82 (m, 2H), 2,32-2,49 (m, 6H), 2,62 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,85 (m, 4H), 3,45 (m, 4H), 3,62 (s, 2H), 7,01-7,20 (m, 2H), 7,25 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,48 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 8,00 (s, 1H). CLEM m/z 400,1 [M+H]⁺.

15 **Preparación de triclórhidrato de 1-(3-{1H,2H,3H,4H,9H-pirido[3,4-b]indol-2-il}propil)piperazina (compuesto 2.12)**

20 A una solución agitada de 4-(3-{1H,2H,3H,4H,9H-pirido[3,4-b]indol-2-il}propil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **2.11** (900 mg, 2,1 mmol) en MeOH (50 ml) a temperatura ambiente se añadió HCl al 8% (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se eliminó el disolvente mediante evaporación. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice o mediante TLC preparativa (CH₂Cl₂/MeOH (saturado con NH₃gaseoso): 90/10) proporcionando el compuesto **2.12**. Rendimiento 98%. RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ = 2,12 (m, 2H), 2,61 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 2,77 (m, 4H), 3,12 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 3,23 (m, 4H), 3,40 (m, 2H), 3,63 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 4,48 (s, 2H), 7,05 (t, 1H, J = 7,1 Hz), 7,13 (t, 1H, J = 7,0 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,47 (d, 1H, J = 7,8 Hz). CLEM m/z 299,0 [M+H]⁺.

6. Procedimiento general E: Síntesis de compuestos de la invención - Esquema 3

30 **Procedimiento general E1:** A una solución de compuestos tricíclicos (**2.4**, **2.6**, **2.10** o **2.12**) (1 eq) en acetonitrilo (20 ml) se añadió el derivado deseado (**1.5**, **1.7**, **1.8**) (2 eq), K₂CO₃ (5 eq) y NaI (1 eq). Tras agitarse durante 24 h a reflujo, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se solubilizó en una mezcla de diclorometano y una solución de NaOH 1 M. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se secó con MgSO₄ y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice o mediante TLC preparativa (CH₂Cl₂/MeOH:90/10) proporcionando los compuestos (**3.1**,**3.2**).

40 **Procedimiento general E2:** A una solución de compuesto tricíclico **2.6**, **2.7** (1 eq) en acetonitrilo (20 ml) se añadió el derivado de alquilamina deseado **1.5** (1 eq), trietilamina (5 eq) y NaI (1eq). Tras agitarse durante a 70°C o 50°C, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se solubilizó en una mezcla de diclorometano y una solución de NaOH 1 M. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se secó con MgSO₄ y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice o mediante TLC preparativa (CH₂Cl₂/MeOH:90/10) proporcionó el compuesto NH**3**,**2**.

45 **Ejemplo 1: Síntesis de N,N-diisobutil-3-[4-(3-(1,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2-il)propil)piperazin-1-il]propilamina (compuesto 3.1a)**

50 Se sintetizó el compuesto **3.1a** de acuerdo con el procedimiento E1 utilizando 2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol **2.4a** (155 mg, 0,90 mmol, 1 eq) y N,N-diisobutil-3-(4-(3-cloropropil)piperazin-1-il)propilamina **1.5a** (300 mg, 0,90 mmol). Rendimiento 76%. RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ = 0,89 (d, 12H, J = 6,6 Hz), 1,79-1,52 (m, 4H), 2,00-1,79 (m, 2H), 2,07 (d, 4H, J = 7,2 Hz), 2,81-2,19 (m, 16H), 2,93 (t, 4H, J = 3,0 Hz), 3,75 (s, 2H), 7,16-6,83 (m, 2H), 7,50-7,16 (m, 2H); MALDI-TOF m/z 468,36 [M+H]⁺.

55 **Ejemplo 2: Síntesis de N,N-diisobutil-3-(4-(3-(8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2-il)propil)piperazin-1-il)propilamina (compuesto 3.1b)**

60 Se sintetizó el compuesto **3.1b** de acuerdo con el procedimiento E1 utilizando 8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol **2.4b** (50 mg, 0,25 mmol) y N,N-diisobutil-3-(4-(3-cloropropil)piperazin-1-il)propilamina **1.5a** (82 mg, 0,25 mmol). Rendimiento 52%. RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ = 0,92 (s, 12H), 1,58-1,70 (m, 4H), 1,85 (quint, 2H, J = 7Hz), 2,05 (s, 4H), 2,32-2,52 (m, 16H), 2,88 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 6,76 (td, 1H, J = 9 Hz, J = 2 Hz), 6,99 (dd, 1H, J = 9 Hz, J = 2 Hz), 7,19 (dd, 1H, J = 9 Hz, J = 4Hz); CLEM m/z 498,54 [M+H]⁺.

Ejemplo 3: Síntesis de N,N-diisobutil-3-[4-(3-(8-metil-1,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2-il)propil)piperazin-1-il]propilamina (compuesto 3.1c)

65 Se sintetizó el compuesto 3.1c de acuerdo con el procedimiento E1 utilizando 8-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol 2.4c (56 mg, 0,30 mmol, 1eq) y N,N-diisobutil-3-(4-(3-cloropropil)piperazin-1-il)propilamina 1.5a (100 mg, 0,30

mmol). Rendimiento 17%. RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ= 0,89 (d, 12H, J = 6Hz), 1,58-1,77 (m, 4H), 1,90 (m, 2H), 2,07 (d, 4H, J = 6 Hz), 2,26-2,71 (m, 19H), 2,91 (t, 4H, J = 3 Hz), 3,71 (s, 2H), 6,86 (m, 2H), 7,13 (d, 1H, J = 8Hz); MALDI-TOF *m/z* 482,4 [M+H]⁺

5 **Ejemplo 4: Síntesis de *N,N*-diisobutil-3-(4-(3-(8-fluoro-1,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2-il)propil)piperazin-1-il)propilamina (compuesto 3.1d)**

10 Se sintetizó el compuesto 3.1d de acuerdo con el procedimiento E1 utilizando 8-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol 2.4d (57 mg, 0,30 mmol) y *N,N*-diisobutil-3-(4-(3-cloropropil)piperazin-1-il)propilamina 1.5a (100 mg, 0,30 mmol). Rendimiento 27%. RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ= 0,88 (s, 12H), 1,58-1,70 (m, 4H), 1,85 (quint, 2H, J = 7 Hz), 2,05 (s, 4H), 2,32-2,52 (m, 16H), 2,88 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 6,76 (td, 1H, J = 9 Hz, J = 2 Hz), 6,99 (dd, 1H, J = 9 Hz, J = 2 Hz), 7,19 (dd, 1H, J = 9 Hz, J = 4 Hz); CLEM *m/z* 486,41 [M+H]⁺

15 **Ejemplo 5: Síntesis de 8-Fluoro-2-{3-[4-(3-(pirrolidin-1-il)propil)piperazin-1-il]propil}-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol (compuesto 3.1f).**

20 Se sintetizó el compuesto 3.1f de acuerdo con el procedimiento E1 utilizando 8-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol 2.4d (79,5 mg, 0,418 mmol) y 3-(4-(3-cloropropil)piperazin-1-il)propilpirrolidina (1.5c) (114,5 mg, 0,418 mmol). Rendimiento 85 %. RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ= 1,85 (quint, 2H, J = 7 Hz), 2,0-2,1 (m, 8H), 2,3-2,4 (m, 2H), 2,4-2,7 (m, 10H), 3,0-3,3 (m, 10H), 4,12 (s, 2H), 6,86 (td, 1H, J = 9 Hz, J = 2 Hz), 7,11 (dd, 1H, J = 9 Hz, J = 2 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 9 Hz, J = 4Hz); CLEM *m/z* 428,5 [M+H]⁺

25 **Ejemplo 6: Síntesis de *N,N*-diisobutil-2-(4-(3-(8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2-il)propil)piperazin-1-il)etilamina (compuesto 3.1g)**

30 Se sintetizó el compuesto 3.1g de acuerdo con el procedimiento E1 utilizando 1-(3-(8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2-il)propil)piperazina 2.10 (200 mg, 0,609 mmol) y clorhidrato de 2-cloroetil-*N,N*-diisobutilamina (278 mg, 1,218 mmol). Rendimiento 28 %. RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ= 0,94 (d, 12H, J = 6,6 Hz), 1,70 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 2,13 (d, 4H, J = 7,2 Hz), 2,40-2,61 (m, 14H), 2,70 (t, 4H, J = 7,6Hz), 2,90 (m, 4H), 3,72 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 6,71 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,4 Hz), 6,87 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 8,7 Hz). RMN ¹³C (80 MHz, MeOD) δ= 20,3, 23,3, 23,7, 26,9, 49,9, 51,0, 52,4, 52,8, 53,2, 55,3, 56,1,56,5, 56,6, 64,6, 99,3, 106,2, 110,1, 111,0, 126,1, 131,8, 132,5, 153,7. CLEM *m/z* 484,2 [M+H]⁺.

35 **Ejemplo 7: Síntesis de *N,N*-dibencil-3-(4-(3-(8-fluoro-1,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2-il)propil)piperazin-1-il)propilamina (compuesto 3.1h)**

40 Se sintetizó el compuesto 3.1h de acuerdo con el procedimiento E2 utilizando 8-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol 2.4d (80 mg, 0,418 mmol) y *N,N*-dibencil-3-(4-(3-cloropropil)piperazin-1-il)propilamina 1.5b (228 mg, 0,418 mmol). Rendimiento 70 %. RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ= 1,70 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,20-2,60 (m, 22H), 2,80 (s, 4H), 6,80 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,20-7,40 (m, 11H). CLEM *m/z* 554,50 [M+H]⁺.

Ejemplo 8: Síntesis 3-(4-(3-(8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2-il)propil)piperazin-1-il)propilpiperidina (compuesto 3.1i)

45 Se sintetizó el compuesto 3.1i de acuerdo con el procedimiento E1 utilizando 1-(3-(8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2-il)propil)piperazina 2.10 (200 mg, 0,609 mmol) y 3-cloropropilpiperidina comercial (241 mg, 1,22 mmol). Rendimiento 27 %. RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ= 1,70 (m, 2H), 1,90 (m, 4H), 2,10 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,91-3,30 (m, 18H), 3,45 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 3,74 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,83 (s, 3H), 4,55 (s, 2H), 6,79 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,5 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,26 (d, 1H, J = 8,73 Hz). CLEM *m/z* 454,1 [M+H]⁺

50 **Ejemplo 9 - Síntesis de *N,N*-diisobutil-3-{4-[3-(1-fenil-1,3,4,9-tetrahidro-1*H*-beta-carbolin-2-il)propil]piperazin-1-il}propilamina (compuesto 3.2a)**

55 Se sintetizó el compuesto 3.2a de acuerdo con el procedimiento E1 utilizando 1-fenil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-beta-carbolina 2.6b (250 mg, 0,77 mmol) y *N,N*-diisobutil-3-(4-(3-cloropropil)piperazin-1-il)propilamina 1.5a (500 mg, 1,5 mmol). Rendimiento 33%. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 1,00 (t, 12H, CH₃, J = 6,6Hz), 2,00 (2, 6H, CH₂), 3,30 (m, 24H, CH₂), 6,00 (s, 1H, CH), 7,30 (m, 9H, H₅, H₆, H₇, H₈, H_{Ar}), 9,60 (s, 1H, NH), 10,90 (s a, 2H, NH⁺). CLEM *m/z* 544.41 [M+H]⁺

60 **Ejemplo 10 - Síntesis de *N,N*-diisobutil-3-{4-[3-(6-cloro-1,3,4,9-tetrahidro-1*H*-beta-carbolin-2-il)propil]piperazin-1-il}propilamina (compuesto 3.2b)**

65 Se sintetizó el compuesto 3.2b de acuerdo con el procedimiento E1 utilizando 6-cloro-1-fenil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-beta-carbolina 2.6c (300 mg, 0.83 mmol) y *N,N*-diisobutil-3-(4-(3-cloropropil)piperazin-1-il)propilamina 1.5a (530 mg, 1,6 mmol). El compuesto se salificó como un clorhidrato. Rendimiento 15%. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ= 1,00 (m, 12H, CH₃); 2,20 (M, 6H, CH₂, CH); 2,90-3,75(M, 24H, CH₂, NCH₂); 4,50 (s, 2H, H_i); 6,80 (d, 1H, H₇, J = 8,1 Hz);

7,00 (d, 1H, H₈, J = 8,1 Hz); 7,20 (s, 1H, H₅); 9,80 (s, 1H, NH); 10,80 (s, 1H, NH+); 11,20 (s, 1H, NH+); 12,20 (s, 1H, NH+). CLEM *m/z* 502,3-504,4 [M+H]⁺

Ejemplo 11 - Síntesis de *N,N*-dimetil-3-(4-(3-(1,3,4,9-tetrahidro-1*H*-beta-carbolin-2-il)propil)piperazin-1-il)propilamina (compuesto 3.2d)

Se sintetizó el compuesto **3.2d** de acuerdo con el procedimiento E2 utilizando 2-(3-cloropropil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-beta-carbolina **2.7a** (375 mg, 1,5 mmol) y *N,N*-dimetil-3-piperazin-1-ilpropilamina (0,30 ml, 1,5 mmol). Rendimiento 45%. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 2,10 (m, 2H, CH₂), 2,30 (m, 2H, CH₂), 2,75 (s, 6H, CH₃), 3,05 (m, 2H, CH₂), 3,15 (m, 8H, CH₂), 3,40-3,70 (m, 8H, CH₂), 4,50 (m, 2H, CH₂), 7,05-7,15 (m, 2H, H₆, H₇), 7,35 (d, 1H, H₅, J = 7,2 Hz), 7,50 (d, 1H, H₈, J = 8,3 Hz), 10,60 (s a, 1H, NH+), 11,20 (s a, 1H, NH). CLEM *m/z* 384,4 [M+H]⁺

Ejemplo 12 - Síntesis de *N,N*-dimetil-3-(4-(3-(1-fenil-1,3,4,9-tetrahidro-1*H*-beta-carbolin-2-il)propil)piperazin-1-il)propilamina (compuesto 3.2e)

Se sintetizó el compuesto **3.2e** de acuerdo con el procedimiento E2 utilizando 2-(3-cloropropil)-1-fenil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-beta-carbolina **2.7b** (500 mg, 1,5 mmol) y *N,N*-dimetil-3-piperazin-1-ilpropilamina (0,30 ml, 1,5 mmol). Rendimiento 37%. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 2,10 (m, 2H, CH₂), 2,25 (m, 2H, CH₂), 2,75 (s, 6H, CH₃), 3,10-3,35 (m, 10H, CH₂), 3,70 (m, 6H, CH₂), 4,00 (m, 4H, CH₂), 6,00 (m, 1H, CH), 7,10 (m, 2H, H₆, H₇), 7,29 (d, 1H, H₅, J = 7,7 Hz), 7,52 (m, 5H, H_{Ar}), 7,57 (d, 1H, H₈, J = 7,7 Hz), 10,55 (s a, 1H, NH+), 10,90 (s a, 1H, NH). CLEM *m/z* 460,5 [M+H]⁺

Ejemplo 13 - Síntesis de *N,N*-diisobutil-2-{4-[3-(1,3,4,9-tetrahidro-1*H*-beta-carbolin-2-il)propil]piperazin-1-il}etilamina (compuesto 3.2h)

Se sintetizó el compuesto **3.2h** de acuerdo con el procedimiento E1 utilizando diclorhidrato de 1-(3-{1H,2H,3H,4H,9H-pirido[3,4-b]indol-2-il}propil)piperazina **2.12** (200 mg, 0,49 mmol) y clorhidrato de 2-cloroetil-*N,N*-diisobutilamina **1.8** (224 mg, 0,98 mmol). Rendimiento 15%. RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ = 0,88 (d, 12H, CH₃, J = 6,6 Hz), 1,71 (m, 2H, CH), 1,85 (m, 2H, CH₂), 2,15 (d, 4H, CH₂, J = 7,2 Hz), 2,40-2,65 (m, 14H, CH₂), 2,72 (t, 2H, CH₂, J = 7,5 Hz), 2,85 (t, 2H, CH₂, J = 5,3 Hz), 2,94 (t, 2H, CH₂, J = 6,1 Hz), 3,75 (s, 2H, CH₂), 6,97 (td, 1H, H_{Ar}, J = 7,8 Hz, J = 1,2 Hz), 7,28 (td, 1H, H_{Ar}, J = 7,0 Hz, J = 1,2 Hz), 7,28 (d, 1H, H₈, J = 7,8 Hz), 7,39 (d, 1H, H₅, J = 7,5 Hz). CLEM *m/z* 454,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 14 - Síntesis de 1-[3-(piperidin-1-il)propil]-4-(3-{1H,2H,3H,4H,9H-pirido[3,4-b]indol-2-il}propil)piperazina (compuesto 3.2i)

Se sintetizó el compuesto **3.2i** de acuerdo con el procedimiento E1 utilizando diclorhidrato de 1-(3-{1H,2H,3H,4H,9H-pirido[3,4-b]indol-2-il}propil)piperazina **2.12** (200 mg, 0,49 mmol) y 3-cloropropilpiperidina comercial (159 mg, 0,98 mmol). Rendimiento 47%. RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ = 1,50 (m, 2H, CH₂), 1,64 (m, 4H, CH₂), 1,73 (m, 2H, CH₂), 1,83 (m, 2H, CH₂), 2,33-2,67 (m, 20H, CH₂), 2,85 (m, 4H, CH₂), 3,69 (s, 2H, CH₂), 6,98 (td, 1H, H_{Ar}, J = 7,8 Hz, J = 1,0 Hz), 7,05 (td, 1H, H_{Ar}, J = 7,9 Hz, J = 1,2 Hz), 7,28 (d, 1H, H₈, J = 7,8 Hz), 7,39 (d, 1H, H₅, J = 7,5 Hz). CLEM *m/z* 424,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 15 - Síntesis de 1-[2-(piperidin-1-il)etil]-4-(3-{1H,2H,3H,4H,9H-pirido[3,4-b]indol-2-il}propil)piperazina (compuesto 3.2j)

Se sintetizó el compuesto **3.2j** de acuerdo con el procedimiento E1 utilizando diclorhidrato de 1-(3-{1H,2H,3H,4H,9H-pirido[3,4-b]indol-2-il}propil)piperazina **2.12** (200 mg, 0,49 mmol) y 2-cloroetilpiperidina comercial (145 mg, 0,98 mmol). Rendimiento 26%. RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ = 1,53 (m, 2H), 1,70 (m, 4H), 1,85 (m, 2H), 2,45-2,67 (m, 12H), 2,69-2,81 (m, 8H), 2,85 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 2,97 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 3,78 (s, 2H), 6,98 (td, 1H, H_{Ar}, J = 7,1 Hz, J = 1,1 Hz), 7,06 (td, 1H, H_{Ar}, J = 7,1 Hz, J = 1,2 Hz), 7,29 (d, 1H, H₈, J = 7,8 Hz), 7,40 (d, 1H, H₅, J = 7,65 Hz). CLEM *m/z* 410,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 16 - Síntesis de *N,N*-dimetil-3-(4-(2-(1-fenil-1,3,4,9-tetrahidro-1*H*-beta-carbolin-2-il)etil)piperazin-1-il)propilamina (compuesto 3.2k)

Se sintetizó el compuesto **3.2k** de acuerdo con el procedimiento E2 utilizando 2-(2-cloroetil)-1-fenil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-beta-carbolina **2.7c** (500 mg, 1,60 mmol) y *N,N*-dimetil-3-piperazin-1-ilpropilamina comercial (0,30 ml, 1,60 mmol). Rendimiento 32%. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 2,20 (m, 2H, CH₂), 2,75 (s, 6H, CH₃), 3,00-3,50 (m, 18H, CH₂), 4,10 (m, 1H, CH₂), 4,50 (m, 1H, CH₂), 6,10 (s, 1H, CH), 7,10 (m, 2H, H₆, H₇), 7,30 (d, 1H, H₈, J = 8,2 Hz), 7,50 (m, 6H, H₅, H_{Ar}), 10,80 (s a, 1H, NH), 11,00 (s a, 1H, NH+), 11,50 (s a, 1H, NH+), 11,70 (s a, 1H, NH+), 12,20 (s a, 1H, NH+). CLEM *m/z* 406,7 [M+H]⁺.

Resultados biológicos

Cultivos celulares y transfecciones para ensayar la actividad sobre la secreción de A β 1-40 y A β 1-42

5 La línea de células SKNSH-SYSY de neuroblastoma humano (ATCC® N.º de Catálogo CRL-2266TM), células HEK (ATCC® CRL-1573™) y COS-1 (ATCC® CRL-1650™) se mantuvieron en medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM, GIBCO BRL) suplementado con suero de feto de ternera al 10%, L-glutamina 2 mM, aminoácidos no esenciales 1 mM, 50 unidades/ml de penicilina/estreptomina (Invitrogen, Francia) en una estufa incubadora humidificada con CO₂ al 5% a 37°C. Se subclonó ADNc de APP695 en un vector pcDNA3 de expresión eucariota (Invitrogen), lo que permite una selección de clones mediante G418 (Invitrogen). Este ADNc de APP que codifica la isoforma de 695 aminoácidos de longitud se transfectó en células SKNSH-SYSY utilizando el polímero de etilimina ExGen 500 (Euromedex) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se seleccionaron las células que expresaban APP (SKNSH-SYSY APP^{WT}) mediante la adición de 200 µg/ml de G418 al medio celular. Para cuantificar el A β que se liberó en el medio de cultivo celular, se centrifugó el medio recogido a 200xg para eliminar los residuos celulares. Se determinaron las concentraciones de A β 1-40 y A β 1-42 secretados utilizando el Kit de ensayo A β (1-40) humano (IBL) o el Kit ELISA del beta-amiloide (1-42) INNOTEST™ (Innogenetics), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los resultados se expresaron como CI₅₀, es decir, la concentración capaz de disminuir hasta el 50% la cantidad basal de péptido A β 1-40 y 1-42 secretados.

20 Cuantificaciones de APP-CTF y AICD

Tras el tratamiento, las células SY5Y-APP^{WT} se descartaron y lisaron en 1 x Tampón de lisis (NaCl 250 mM, Tris 50 mM, pH 8,8 EDTA 5 mM, Triton X-100 al 2,5%, Desoxicolato al 1%, SDS al 0,1%). Para la transferencia Western, se cargó una cantidad igual de proteínas totales (20 µg/hilera) en un gel de poliacrilamida de Tris-Tricina al 16,5% o Tris-Glicina al 8-16%.

Se llevó a cabo la electroforesis en gel de poliacrilamida-SDS (PAGE) utilizando los geles criterion de Tris-Tricina-precaster o Bis-Tris-precaster Criterion™ (Bio-Rad Bioresearch division). Se transfirieron las proteínas a una membrana de nitrocelulosa de 0,2 cm² (Hybond, Amersham Biosciences) a 2,5 mA/cm² por gel utilizando el sistema Criterion™ Blotter (Amersham Biosciences), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las proteínas se tiñeron de forma reversible con Ponceau Red a fin de comprobar la calidad de la transferencia de la proteína. Las membranas se bloquearon en Tris-HCl 25 mM pH 8,0, NaCl 150 mM, Tween-20 al 0,1% (v/v) y 5% (p/v) de leche desnatada durante 30 min. Se incubaron las membranas durante la noche a 4°C con la dilución adecuada de los anticuerpos primarios, y se incubaron durante 1 h a temperatura ambiente con anticuerpos secundarios. Se desvelaron los complejos inmunorreactivos utilizando el kit ECL™ Western Blotting y el sistema de adquisición mediante cámara de quimioluminiscencia LAS-3000 (FujiFilm). Se calcularon las cuantificaciones con el software Image J (NIH) y se recogieron los datos utilizando el software Excel (Microsoft). Las variaciones de la carga entre las hileras de transferencia Western se normalizaron de acuerdo con la señal de la tubulina. Se compararon las cuantificaciones de CTF α y AICD con las condiciones del control (consideradas como 100 en unidades arbitrarias) y se presentaron para las dos concentraciones del fármaco: 1 y 10 µM.

Evaluación de la citotoxicidad

Se utilizó la línea de células SY5Y-APP^{WT} de neuroblastoma humano para evaluar los efectos citotóxicos de cada compuesto. Las células SY5Y-APP^{WT} se sembraron a 20000 células/pocillo sobre placas de 96 pocillo y se cultivaron en medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM, Invitrogen) suplementado con suero de feto de ternera al 10% (PAA), L-glutamina 2 mM (Invitrogen), aminoácidos no esenciales 1 mM (Invitrogen), 50 unidades/ml de penicilina/estreptomina (Invitrogen), y 200 µg de G418 = geneticina (Invitrogen) (selección para células que expresan APP) en una estufa incubadora humidificada con CO₂ al 5% a 37°C. Tras 24 h, las células se lavaron e incubaron con el compuesto a 0,1; 0,3; 1; 3; 10; 30 y 100 µM o con DMSO como control diluido en el mismo medio de cultivo a 37°C con CO₂ al 5%. Tras 24 h de tratamiento, se determinó la citotoxicidad utilizando el ensayo colorimétrico MTS (CellTiter 96® Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay-MTS Promega) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Se leyó la absorbancia a 490 nm y se expresaron los resultados como % de la condición de control considerada como 100%. CI₅₀ es la concentración a la cual el 50% de las células no sobreviven después de un tratamiento de 24 h.

Cuantificación de APP α soluble

La línea de células SKNSH-SYSY APP^{WT} de neuroblastoma humano se cultivó en medio Eagle modificado por Dulbecco (Invitrogen) suplementado con suero de feto de ternera al 10% (PAA), L-glutamina 2 mM (Invitrogen), aminoácidos no esenciales 1 mM (Invitrogen), 50 unidades/ml penicilina/estreptomina (Invitrogen), y 200 µg de G418 = geneticina (Invitrogen) (selección de células que expresan APP) en una estufa incubadora humidificada, con CO₂ al 5% a 37°C. Se contaron las células y se sembraron a 400000 células/pocillo en una placa de 12 pocillos durante 24 h. El día siguiente, las células se trataron con 700 µl/pocillo de fármaco a 0,3; 1; 3 y 10 µM y se incubaron durante 24 h en una estufa incubadora a 37°C con CO₂ al 5%. Tras el tratamiento, se recogieron muestras de medio de cultivo y se almacenaron a -80°C hasta el análisis. Las muestras correspondientes al tratamiento de 1 y 10 µM se

centrifugaron a 1500 rpm durante 5 min a 4°C. Se llevó a cabo la cuantificación de sAPP α mediante ELISA con el Kit de ensayo de sAPP α humana-IBL (n.º de Cat. 27734) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Las muestras se diluyeron a 1:150 en el tampón de dilución proporcionado en el kit. Cada muestra se cargó por duplicado sobre la placa de 96 pocillos. Los resultados se expresaron en ng/ml y a continuación se compararon con las condiciones del control (consideradas como 100 en unidades arbitrarias) y se presentaron para las dos concentraciones del fármaco: 1 y 10 μ M.

Tratamiento agudo *in vivo*

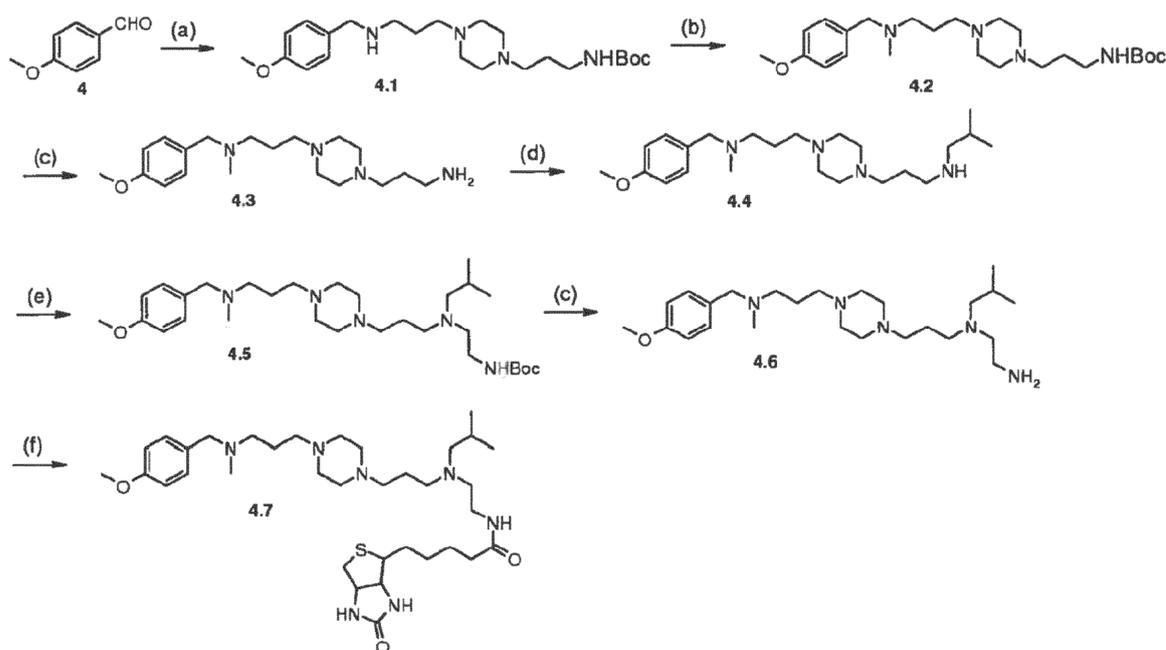
- 10 Ratonos C57Bl6 hembras de 4 meses de edad se trataron por vía oral (sonda) tanto con vehículo (control) como con fármaco a 3; 6; 12,5 y 25 mg/kg (n=6 por grupo) durante 24 h. El producto se administró con un tubo de alimentación de roedores desechable ECIMED Ref n.º V0104030 (4 mm x 30 mm). Después de 24 h, se sacrificaron los ratones y se recogió su sangre del tronco y se almacenó a 4°C. Se retiraron inmediatamente los cerebros para diseccionar la corteza frontal, la corteza alrededor del hipocampo y el hipocampo. Estas áreas se almacenaron a -80°C hasta su uso.
- 15 A continuación se centrifugó la sangre a 2100xg durante 5 min. El plasma resultante se utilizó para cuantificar el fármaco en circulación y los tejidos cerebrales se utilizaron para las determinaciones bioquímicas (PFC: corteza prefrontal y HIP: hipocampo).

Tratamiento crónico *in vivo*

- 20 Ratonos C57Bl6 hembras de 4 meses de edad se trataron tanto con vehículo (control) como con fármaco a 1 y 3 mg/kg (n=10 por grupo) durante 12 semanas con agua corriente. En primer lugar, se pesaron todos los ratones y se distribuyeron en cada jaula a fin de tener aproximadamente el mismo promedio de peso \pm SD por jaula. Cada concentración de producto, así como de vehículo se preparó en botellas estériles y las botellas se mantuvieron a temperatura ambiente protegidas de la luz. Las botellas de beber se rellenaron semanalmente y se pesaron. Se calculó el volumen consumido pesando cada botella después de cada semana y se descartó el volumen restante. Después de 12 semanas, se sacrificaron los ratones y se recogió su sangre del tronco y se almacenó a 4°C. Se retiraron inmediatamente los cerebros para diseccionar la corteza frontal, la corteza alrededor del hipocampo y el hipocampo. Estas áreas se almacenaron a -80°C hasta su uso. Se centrifugó la sangre a 2100 xg durante 5 min. Se utilizó el plasma resultante para cuantificar el fármaco en circulación y se utilizaron los tejidos cerebrales para las determinaciones bioquímicas (PFC: corteza prefrontal y HIP: hipocampo).

Evaluación de la afinidad VCP

35 Síntesis de sonda biotinilada 4.7



Reactivos: (a) 3-(4-(3-aminopropil)prperazin-1-il)propilcarbamato de terc-butilo, NaBH₄ MeOH (b): HCO₂H, HCHO, EtOH, reflujo; (c): TFA, CH₂Cl₂, ta (d): isobutiraldehido, NaBH₄, MeOH, ta; (e): OHCCH₂NHBoc, NaBH(OAc)₃, CH₂Cl₂, ta; (f): trietilamina, Biotina-OSu, DMF, ta.

40

Preparación de 3-(4-(3-(4-metoxibencilamino)propil)piperazin-1-il)propil carbamato de *tert*-butilo (compuesto 4.1)

5 A una solución agitada de 3-(4-(3-aminopropil)piperazin-1-il)propilcarbamato de *tert*-butilo (2,7 g, 10 mmol) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente, en presencia de tamices moleculares de 3A y en atmósfera inerte, se añadió 4-metoxibenzaldehído **4** (3,0 g, 11 mmol). La mezcla se agitó durante 16 h y se enfrió a 0°C utilizando un baño de hielo y a continuación se añadió NaBH₄ (0,95 g, 25 mmol) en porciones pequeñas. Tras 30 minutos más de agitación, la mezcla se filtró sobre celite. El filtrado se evaporó; el concentrado se disolvió en CH₂Cl₂ y se alcalinizó con una solución de NaOH 1 M. Se separaron dos capas y se extrajo la capa acuosa con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y se evaporaron. El compuesto bruto **4.1** se utilizó para la siguiente etapa sin purificación. RMN ¹H (MeOD, 300 MHz) δ: 1,45 (s, 9H), 1,82-1,61 (m, 4H), 2,65-2,30 (m, 12H), 2,70 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 3,10 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 3,49 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 6,91 (m, 2H), 7,28 (m, 2H)). CLEM *m/z* 421,45 [M+H]⁺.

15 **Preparación de 3-(4-(3-(N-(4-metoxibencil)-N-metilamino)propil)piperazin-1-il)propilcarbamato de *tert*-butilo (compuesto 4.2)**

A una solución agitada de 3-(4-(3-(4-metoxibencilamino)propil)piperazin-1-il)propil carbamato de *tert*-butilo **4.1** (3,9 g, 10 mmol) en etanol (50ml) a temperatura ambiente, se añadió ácido fórmico (0,65 ml, 17 mmol) y formaldehído al 37% (0,35 ml, 5 mmol). La solución se mantuvo a reflujo durante 4 h y se hidrolizó con una solución de NaOH 1 M (10 ml). la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se evaporó. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 95/5 v/v) dio como resultado el compuesto **4.2**. Rendimiento 49%. RMN ¹H (MeOD, 300 MHz) δ: 1,47 (s, 9H), 1,83-1,61 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,65-2,37 (m, 14H), 3,10 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 3,49 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 6,90 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,24 (d, 2H, J = 8,7 Hz).

25 **Preparación de 3-(4-(3-(N-(4-metoxibencil)-N-metilamino)propil)piperazin-1-il)propilamina (compuesto 4.3)**

A una solución agitada de 3-(4-(3-(N-(4-metoxibencil)-N-metilamino)propil)piperazin-1-il)propilcarbamato de *tert*-butilo **4.2** (3,9 g, 10 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) a temperatura ambiente se añadió TFA (7,7 ml, 100 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se eliminó el disolvente mediante evaporación. El residuo se alcalinizó con una mezcla de una solución saturada de NaHCO₃ y una solución de NaOH 6 M (80/20 v/v, 50 ml), y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se evaporó para dar el producto **4.3** no protegido correspondiente, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación. Rendimiento 98 %. RMN ¹H (MeOD, 300 MHz) δ: 1,82-1,61 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,80-2,33 (m, 16H), 3,48 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 6,90 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,24 (d, 2H, J = 8,7 Hz).

35 **Preparación de 3-(4-(3-isobutilaminopropil)piperazin-1-il)-N-(4-metoxibencil)-N-metilpropan-1-amina (compuesto 4.4)**

40 A una solución agitada de 3-(4-(3-(N-(4-metoxibencil)-N-metilamino)propil)piperazin-1-il)propilamina **4.3** (3,3 g, 10 mmol) en metanol (100 ml) a temperatura ambiente, en presencia de tamices moleculares de 3A y en atmósfera inerte, se añadió isobutiraldehído (1,0 ml, 11 mmol). La mezcla se agitó durante 16 h y se enfrió a 0°C y a continuación se añadió NaBH₄ (1,0 g, 25 mmol) en porciones pequeñas. Tras 30 minutos más de agitación, la mezcla se filtró sobre celite. El filtrado se evaporó; el concentrado se disolvió en CH₂Cl₂ y se alcalinizó con una solución de NaOH 1 M. Se separaron dos capas y se extrajo la capa acuosa con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 90/10 v/v) proporcionó el producto correspondiente **4.4**. Rendimiento 58%. RMN ¹H (MeOD, 300 MHz) δ: 0,92 (d, 6H, J = 6,6 Hz), 1,87-1,63 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 2,68-2,23 (m, 16H), 3,44 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 6,87 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,22 (d, 2H, J = 8,7 Hz). CLEM *m/z* 391,41 [M+H]⁺.

50 **Preparación de 2-(isobutil(3-(4-(3-(N(4-metoxibencil)-N-metilamino)propil)piperazin-1-il)propil)amino)etilcarbamato de *tert*-butilo (compuesto 4.5)**

55 A una solución agitada de 3-(4-(3-isobutilaminopropil)piperazin-1-il)-N-(4-metoxibencil)-N-metilpropan-1-amina **4.4** (360 mg, 0,92 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml), a temperatura ambiente y en atmósfera inerte se añadieron CHOCH₂-NHBoc (220 mg, 1,38 mmol) y NaBH(OAc)₃ (293 mg, 1,38 mmol). Se agitó la mezcla durante 24 h y se añadió una solución de NaOH 1 N (15 ml). Tras 15 minutos más de agitación, la mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó con MgSO₄, se evaporó y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 95/5 v/v) para dar el producto sustituido correspondiente **4.5**. Rendimiento 71%. RMN ¹H (MeOD, 300 MHz) δ: 0,92 (d, 6H, J = 6,6Hz), 1,46 (s, 9H), 1,92-1,72 (m, 4H), 2,18 (d, 2H, J = 6,9Hz), 2,23 (s, 3H), 2,81-2,50 (m, 14H), 3,13 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 6,90 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 7,25 (2H, J = 7,8 Hz). CLEM *m/z* 534,58 [M+H]⁺.

Preparación de N'-isobutil-N'-(3-(4-(3-(N-E(4-metoxibencil)-N-metilamino)propil) piperazin-1-il)propil)etano-1,2-diamina (compuesto 4.6)

5 A una solución agitada de 2-(isobutil(3-(4-(3-(N-(4-metoxibencil)-N-metilamino)propil)piperazin-1-il)propil)amino)etilcarbamato de *terc*-butilo **4.5** (0,5 g, 1 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) a temperatura ambiente se añadió TFA (0,8 ml, 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se eliminó el disolvente mediante evaporación. El residuo se alcalinizó con una mezcla de una solución saturada de NaHCO₃ y una solución de NaOH 6 M (80/20 v/v, 10ml), y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se evaporó para dar el producto no protegido correspondiente **4.6**, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación.

10 Rendimiento 98 %. RMN ¹H (MeOD, 300 MHz) δ: 0,92 (d, J = 6,9Hz), 2,19-2,00 (m, 3H), 2,72 (s, 3H), 3,55-3,07 (m, 12H), 3,76 (s, 3H), 4,32-4,14 (m, 2H), 7,32 (d, J= 9 Hz, 2H). CLEM *m/z* 434.50 [M+H]⁺.

Preparación de N-(2-(isobutil(3-(4-(3-(N-(4-metoxibencil)-N-metilamino)propil) piperazin-1-il)propil)amino)etil)-5-(2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)pentanamida (compuesto 4.7)

15 A una solución de N'-isobutil-N'-(3-(4-(3-(N-(4-metoxibencil)-N-metilamino)propil)piperazin-1-il)propil)etano-1,2-diamina **4.6** (0,3 g, 0,64 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente se añadió trietilamina (1,4 ml, 9,6 mmol) y a continuación Biotina-OSu (219 mg, 0,64 mmol). Tras agitarse durante 24 h a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto mediante TLC preparativa (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 90/10/2 v/v) proporcionó el compuesto **4.7**. Rendimiento 63 %. RMN ¹H (MeOD, 300 MHz) δ: 0,88 (d, J= 6,6Hz, 6H), 1,81-1,10 (m, 12Hz), 2,19-2,15 (dd, J = 7,4Hz, J = 2,1 Hz, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,93-2,30 (m, 20H), 3,28-3,12 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,30-4,36 (m, 1H), 4,51-4,45 (m, 1H), 6,87 (d, J = 6,6Hz, 2H), 7,22 (d, J= 6,6Hz, 2H). CLEM *m/z* 660,85 [M+H]⁺.

25 Ensayo de interacción con VCP

Se investigó la interacción física entre la proteína/p97 (VCP/p97) que contenía valosina etiquetada con HIS (TebuBio) y la sonda biotinilada **4.7** mediante enzoinmunoanálisis (ELA) basado en placas revestidas con níquel de alta sensibilidad HIS-Select®, utilizado siguiendo las recomendaciones del fabricante (Sigma Aldrich). Se probaron otros compuestos químicos en competición con la sonda biotinilada **4.7** en este sistema. Brevemente, se incubaron perlas de níquel durante la noche a 4°C con solución bloqueante de caseína al 2%. Después de enjuagar tres veces con tampón de lavado (Tween20 al 0,05% en solución salina tamponada con fosfato), la proteína VCP/p97 etiquetada con HIS (5 µg/ml en PBS) se incubó con perlas de níquel durante 90 min a 25°C. A continuación, la placa se lavó tres veces. Se incubaron los compuestos químicos (60 µM) 10 min a 25°C antes de la adición de la sonda biotinilada **4.7** (20 µM) 30 min a 25°C. después, se efectuaron cinco lavados, se añadió estreptavidina-peroxidasa (2 µg/ml) durante 1 h a 25°C, seguido por la adición de sustrato de peroxidasa 30 min a TA. Se detuvo la reacción con una solución de H₂SO₄ 0,5 M y se leyó la densidad óptica a 450 nm utilizando un lector de microplacas (VICTOR X4 Wallac, 2030-0040, PerkinElmer). Se cuantificó la eficacia de la competición mediante la pérdida de señal en comparación con la condición del control.

40

En la Tabla I siguiente se proporcionan los resultados experimentales de los compuestos representativos.

TABLA I

Ref	Experimento <i>in vitro</i>							Experimento <i>agudo in vivo</i>	
	Aβ ₁₋₄₀ (CI ₅₀ , µM)	Aβ ₁₋₄₂ (CI ₅₀ , µM)	CC ₅₀ (µM)	ALCD ^a (10 µM)	CTFα ^a (10 µM)	sAPPα (10 µM)	VCP	HIP CTFα (6 - 12,5 mg/kg)	PFC CTFα (6 - 12,5 mg/kg)
3.1a	1,2	2,1		1081	2875				
3.1b			>10	16400	100234				
3.1c	1	10	10		355				
3.1d	1,2	2,1	15	84225	1011	166	96%	110 115	90 90
3.1f	3	1	>100	1011		100			
3.1g	2,5	3,5							
3.1h	2,5	2,5	4,8						
3.1i	10	>10	>100						
3.2a	2	5							
3.2b		>10	>100	7417	716				
3.2d	>10	>10	>100	41661	1042		70%		
3.2e	2,5	2	12	4765	234				
3.2h	3	3							

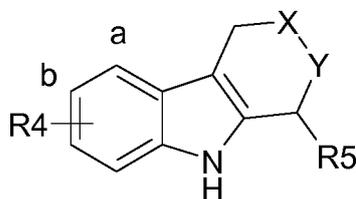
ES 2 676 698 T3

Ref	Experimento <i>in vitro</i>							Experimento <i>agudo in vivo</i>	
	A β ₁₋₄₀ (CI ₅₀ , μ M)	A β ₁₋₄₂ (CI ₅₀ , μ M)	CC ₅₀ (μ M)	ALCD ^a (10 μ M)	CTF α ^a (10 μ M)	sAPP α (10 μ M)	VCP	HIP CTF α (6 - 12,5 mg/kg)	PFC CTF α (6 - 12,5 mg/kg)
3.2i	5	5	>100						
3.2j	5	3	>100						
a: Resultados en unidades arbitrarias comparados con un control (sin principio activo añadido) con un valor de 100. HIP: hipocampo PFC: corteza prefrontal									

En el tratamiento crónico, el compuesto menos tóxico y metabólicamente más estable **3.1f** proporcionó un aumento de CTF α del 20% en la corteza prefrontal (PFC) y un 25% en el hipocampo (HIP) a la dosis de 3 mg/kg.

REIVINDICACIONES

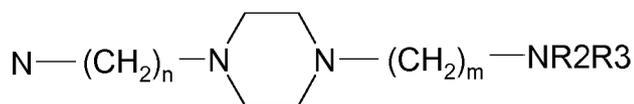
1. Un compuesto de acuerdo con formula (A)



(A)

o una sal, solvato, clatrato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que **X** e **Y** son diferentes entre sí y se seleccionan entre:

CH₂ y



en la que

- **n** y **m** se seleccionan de forma independiente entre 2 y 3;
- **R2** y **R3** se seleccionan de forma independiente entre sí entre los grupos que consisten en:

- alquilo (C₁-C₁₂) lineal o ramificado; alqueno (C₂-C₁₂) lineal o ramificado; alquino (C₂-C₁₂) lineal o ramificado; dicho grupo alquilo, grupo alqueno o grupo alquino puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre grupos halógeno, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, acilamino, aroilamino, heteroaroilamino y carboxi;
- heteroaroilamino;
- heterocicloalquilo (C₂-C₆) que comprende en el ciclo un átomo de oxígeno y/o un átomo de nitrógeno;
- bencilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, halógeno, un grupo éter y/o un grupo amino; o

R2 y **R3** forman junto con el átomo de nitrógeno que los transporta un heterociclo (C₂-C₇) saturado o insaturado;

R4 se selecciona entre F, Cl, H, O-CH₃, y -CH₃;

R5 se selecciona entre H, CH₃ y un grupo fenilo; con la condición que **R5** sea H si **X** no es CH₂.

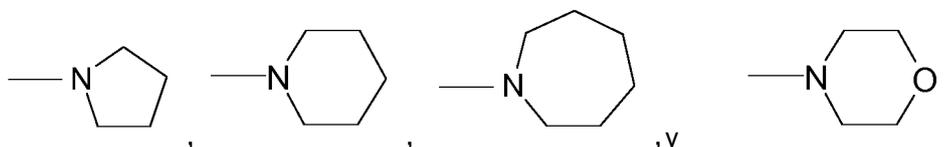
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que **m** y **n** son idénticos.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que **R2** y **R3** son idénticos y se seleccionan entre alquilos (C₁-C₁₂).

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que **R2** y **R3** son idénticos y son grupos tanto isobutilo como metilo.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que **R4** se une al átomo de carbono en la posición **b** y se selecciona preferentemente entre F, Cl, H y O-CH₃.

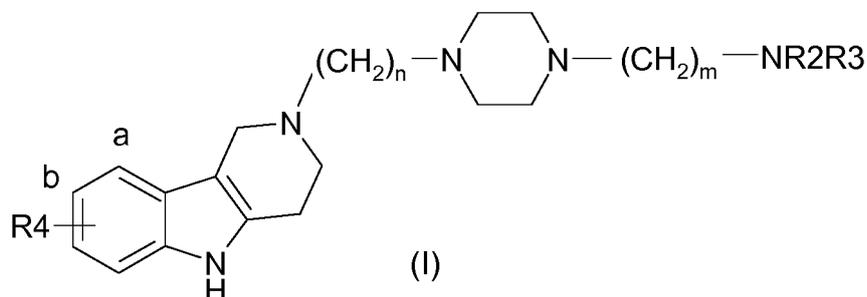
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que **R2**, **R3** y el átomo de nitrógeno que los transporta forman uno de los siguientes grupos heterocíclicos:



7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R2 y R3 y el átomo de nitrógeno que los transporta formar un grupo pirrolidinilo.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que tiene Fórmula (I):

5

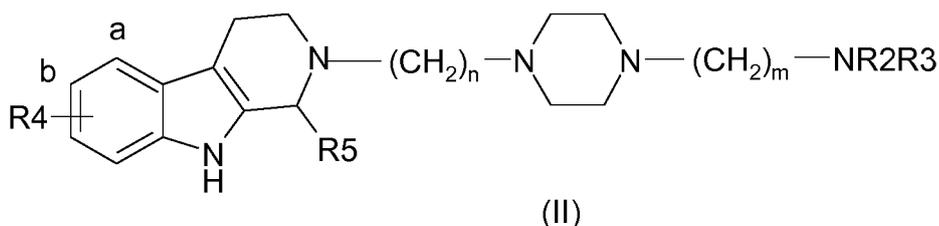


en la que

- 10 - **n** y **m** se seleccionan de forma independiente entre 2 y 3;
 - **R4** se selecciona entre F, Cl, H, O-CH₃, y -CH₃;
 - **R2** y **R3** se seleccionan de forma independiente entre sí entre los grupos que consisten en:
- 15 - alquilo (C₁-C₁₂) lineal o ramificado; alquenilo (C₂-C₁₂) lineal o ramificado; alquinilo (C₂-C₁₂) lineal o ramificado; dicho grupo alquilo, grupo alquenilo o grupo alquinilo puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre grupos halógeno, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, acilamino, aroilamino, heteroaroilamino y carboxi;
 - heteroaroilamino;
 - heterocicloalquilo (C₂-C₆) que comprende en el ciclo un átomo de oxígeno y/o un átomo de nitrógeno;
 20 - bencilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, halógeno, un grupo éter y/o un grupo amino; o
- R2** y **R3** forman junto con el átomo de nitrógeno que los transporta un heterociclo (C₂-C₇) saturado o insaturado; o una sal, solvato, clatrato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que tiene la Fórmula (II):

de acuerdo con la Fórmula (II)



30

en la que:

- 35 - **n** y **m** se seleccionan de forma independiente entre 2 y 3;
 - **R4** se selecciona entre F, Cl, H, O-CH₃, y -CH₃;
 - **R5** se selecciona entre H, CH₃ y un grupo fenilo;
 - **R2** y **R3** se seleccionan de forma independiente entre sí entre los grupos que consisten en:
- 40 - alquilo (C₁-C₁₂) lineal o ramificado, alquenilo (C₂-C₁₂) lineal o ramificado; alquinilo (C₂-C₁₂) lineal o ramificado; dicho grupo alquilo, grupo alquenilo o grupo alquinilo puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre grupos halógeno, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, acilamino, aroilamino, heteroaroilamino y carboxi;
 - heteroaroilamino;
 - heterocicloalquilo (C₂-C₆) que comprende en el ciclo un átomo de oxígeno y/o un átomo de nitrógeno;
 45 - bencilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, halógeno, un grupo éter y/o un grupo amino; o
- R2** y **R3** forman junto con el átomo de nitrógeno que los transporta un heterociclo (C₂-C₇) saturado o insaturado; o una sal, solvato, clatrato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

N,N-diisobutil-3-[4-(3-(1,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2-il)propil)piperazin-1-il]propilamina,
N,N-diisobutil-3-(4-(3-(8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2-il)propil)piperazin-1-il)propilamina,
 5 *N,N*-diisobutil-3-[4-(3-(8-metil-1,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2-il)propil)piperazin-1-il]propilamina,
N,N-diisobutil-3-(4-(3-(8-fluoro-1,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2-il)propil)piperazin-1-il)propilamina,
 8-Fluoro-2-[3-[4-(3-(pirrolidin-1-il)propil)piperazin-1-il]propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol,
N,N-diisobutil-2-(4-(3-(8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2-il)propil)piperazin-1-il)etilamina,
N,N-dibencil-3-[4-(3-(8-fluoro-1,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2-il)propil)piperazin-1-il]propilamina
 10 3-(4-(3-(8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2-il)propil)piperazin-1-il)propilpiperidina,
N,N-diisobutil-3-[4-(3-(1-fenil-1,3,4,9-tetrahidro-1*H*-beta-carbolin-2-il)propil)piperazin-1-il]propilamina,
N,N-diisobutil-3-[4-(3-(6-cloro-1,3,4,9-tetrahidro-1*H*-beta-carbolin-2-il)propil)piperazin-1-il]propilamina,
N,N-dimetil-3-(4-(3-(1,3,4,9-tetrahidro-1*H*-beta-carbolin-2-il)propil)piperazin-1-il)propilamina,
N,N-dimetil-3-(4-(3-(1-fenil-1,3,4,9-tetrahidro-1*H*-beta-carbol in-2-il)propil)piperazin-1-il)propilamina,
 15 *N,N*-diisobutil-2-[4-(3-(1,3,4,9-tetrahidro-1*H*-beta-carbolin-2-il)propil)piperazin-1-il]etilamina,
 1-[3-(piperidin-1-il)propil]-4-(3-(1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,9*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)propil)piperazina,
 1-[2-(piperidin-1-il)etil]-4-(3-(1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,9*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2-il)propil)piperazina, y
N,N-dimetil-3-(4-(2-(1-fenil-1,3,4,9-tetrahidro-1*H*-beta-carbolin-2-il)etil)piperazin-1-il)propilamina.

20 11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso como medicamento.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso como un medicamento en el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre el grupo que consiste en tauopatías, amiloidopatías y sinucleopatías.

25 13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que dicha enfermedad es una enfermedad neurodegenerativa o una enfermedad del desarrollo.

30 14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 13, en el que dicha enfermedad se selecciona entre el grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Paget de los huesos, demencia frontotemporal, esclerosis lateral amiotrófica familiar, enfermedad de cuerpos de Lewy, síndrome de Down, angiopatía amiloide, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y degeneración frontotemporal.

35 15. Una composición farmacéutica que comprende como un principio activo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un transportador, diluyente, excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.