



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 279 143**

51 Int. Cl.:
A61K 31/473 (2006.01)
C07D 219/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03751019 .5**
86 Fecha de presentación : **07.10.2003**
87 Número de publicación de la solicitud: **1558255**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **03.08.2005**

54 Título: **Inhibidores de la acetilcolinesterasa del sitio de unión dual para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.**

30 Prioridad: **09.10.2002 GB 0223494**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.08.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.08.2007

73 Titular/es: **Neuropharma, S.A.**
José Abascal 2
28003 Madrid, ES

72 Inventor/es: **Martínez Gil, Ana;**
Dorronsoro Díaz, Isabel;
Rubio Arrieta, Laura;
Alonso Gordillo, Diana;
Fuertes Huerta, Ana;
Morales-Alcelay, Susana;
Monte Millan, María del;
García Palomero, Esther;
Usan Egea, Paola;
Austria, Celia de y
Medina Padilla, Miguel

74 Agente: **Torner Lasalle, Nuria**

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

Inhibidores de la acetilcolinesterasa del sitio de unión dual para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a una nueva familia de compuestos que se comportan como inhibidores de la acetilcolinesterasa del sitio dual, así como a la síntesis y a la evaluación biológica de los compuestos de dicha familia. Estos compuestos son especialmente útiles para el tratamiento de trastornos del conocimiento tales como la demencia senil, la demencia cerebrovascular, alteración leve del conocimiento, trastorno del déficit de atención, y/o enfermedad de demencia neurodegenerativa con agregaciones de proteína aberrantes tal como especialmente la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, ALS, o enfermedades de prion, tal como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o la enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker. De este modo, la invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos.

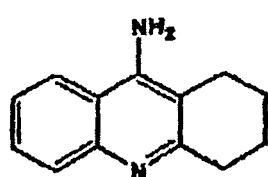
15 **Antecedentes de la invención**

La enfermedad de Alzheimer (AD) es un trastorno neurodegenerativo progresivo que es una de las causas más comunes del deterioro mental en gente mayor, representando entre aproximadamente el 50-60% de los casos totales de demencia entre las personas de más de 65 años de edad. Los datos demográficos indican que el porcentaje de ancianos en la población se está incrementando.

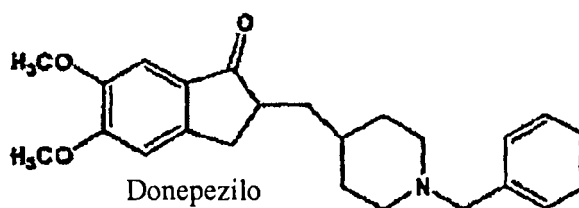
Las regiones del cerebro que están asociadas con las funciones mentales superiores, de forma particular el neocórtex y el hipocampo, son aquellas más afectadas por la patología característica de la AD. Esto incluye los depósitos extracelulares de β -amiloide (derivados de la proteína precursora de amiloide, APP) en placas seniles, la formación intracelular de redes neurofibrilares (conteniendo una forma anormalmente fosforilada de una proteína asociada a microtúbulo, tau), y la pérdida de sinapsis neuronal y de neuronas piramidales.

Las pasadas dos décadas han evidenciado un considerable esfuerzo investigador dirigido hacia el descubrimiento de la causa de la AD con la esperanza final de desarrollar tratamientos farmacológicos seguros y efectivos. Actualmente, la investigación en la cascada patogénica que caracteriza la AD ha proporcionado una estructura robusta para nuevos objetivos de intervención terapéutica.

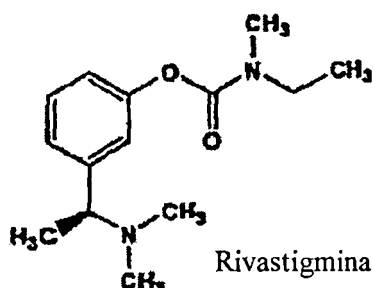
Sin embargo, las aproximaciones actuales del tratamiento en esta enfermedad continúan siendo principalmente sintomáticas, estando la mayor estrategia terapéutica basada en la hipótesis colinérgica y específicamente en la inhibición de la acetilcolinesterasa (AChE). El desarrollo exitoso de estos compuestos está basado en una teoría bien aceptada de que la disminución en las funciones cognitivas y mentales asociada con la AD está relacionada con una pérdida de la neurotransmisión colinérgica cortical. Esta unión entre disfunción colinérgica en el sistema basal-cortical y las deficiencias cognitivas ha focalizado esfuerzos científicos en el desarrollo de herramientas para elucidar el papel neurobiológico del sistema colinérgico en el conocimiento y para elucidar las intervenciones terapéuticas en el trastorno. Como resultado, durante la última década, la hipótesis colinérgica de la AD ha lanzado en el mercado varios fármacos colinérgicos principalmente inhibidores de AChE tales como tacrina, donepezilo o rivastigmina, y más recientemente la galantamina, indicando una mejoría modesta en la función del conocimiento de los pacientes de Alzheimer.



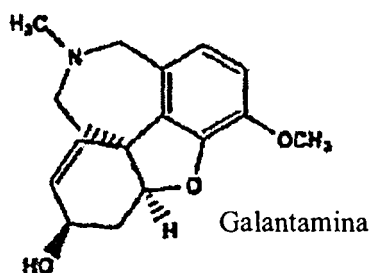
Tacrina



Donepezilo



Rivastigmina



Galantamina

La estructura tridimensional del AChE, tal como se determinó por cristalografía de rayos-X, reveló que su sitio activo puede ser alcanzado aparentemente sólo a través de una profunda y estrecha vía catalítica. Los inhibidores del AChE actúan en dos sitios objetivo de la enzima, el sitio activo y el sitio periférico. Los inhibidores dirigidos al sitio activo previenen la unión de una molécula de sustrato, o su hidrólisis, tanto por la ocupación del sitio con una molécula de elevada afinidad (tacrina) o por reacción irreversible con la serina catalítica (organofosfatos y carbamatos). El sitio periférico consiste en un área menos bien definida, localizada a la entrada de la vía catalítica. Los inhibidores que se unen a dicho sitio incluyen pequeñas moléculas, tales como el propidio y toxinas peptídicas como fasciculinas. Los inhibidores cuaternarios tales como el decametonio y otros, se unen de forma simultánea a los sitios activos y periféricos, ocupando de este modo la vía catalítica entera.

De forma paralela al desarrollo de fármacos antidemencia, los esfuerzos de la investigación se han focalizado, entre otros, en el potencial terapéutico de los inhibidores de la AChE para disminuir la progresión del trastorno. Este hecho estuvo basado en un margen de evidencia, que mostró que el AChE tiene funciones no-colinérgicas secundarias.

Nueva evidencia muestra que el AChE puede tener un papel directo en la diferenciación neuronal. La expresión transitoria del AChE en el cerebro durante la embriogénesis sugiere que el AChE puede funcionar en la regulación del fruto de neurita y en el desarrollo de tractos de axón. De forma adicional, el papel del AChE favorece el fruto de neurita en la línea celular de neuroblastoma mediante un papel adhesivo de la célula. Además, estudios recientes han mostrado que el sitio aniónico periférico del AChE está implicado en la actividad neurotrófica de la enzima y concluye que la función de adhesión del AChE está localizada en el sitio aniónico periférico. Este descubrimiento tiene implicaciones, no sólo para nuestra comprensión del desarrollo neural y sus trastornos, sino también para el tratamiento del neuroblastoma, las leucemias, y especialmente para la enfermedad de Alzheimer.

Tal como se ha mencionado previamente, las placas seniles son uno de los sellos patológicos en la AD en las que el componente principal es el péptido β A. Este se encuentra como una forma agregada escasamente soluble. En contraste el β A soluble es normalmente identificado circulando en los fluidos del cuerpo humano. Estudios estructurales del β A mostraron que los péptidos sintéticos que contienen las secuencias 1-40 y 1-42 del β A pueden adoptar dos estados conformacionales principales en solución: un conformero amiloidogénico (β A ac) con un alto contenido de capa β y parcialmente resistente a las proteasas y un conformero no amiloidogénico (β A nac) con una conformación enrollada al azar o una hélice α y sensible a la proteasa. El AChE co-localiza con los depósitos de péptido β A presentes en el cerebro de los pacientes de Alzheimer. Se postula que el AChE se une a una forma β A nac que actúa como un "acompañante patológico" e induce una transición conformacional del β A nac en el β A ac *in vitro* y por consiguiente a los fibrilos de amiloide. El AChE favorece directamente el montaje del péptido β A en fibrilos de amiloide formando complejos β A-AChE estables. Estos complejos son capaces de cambiar las propiedades bioquímicas y farmacológicas de la enzima y causar un incremento en la neurotoxicidad de los fibrilos de β A. Además, la interacción entre estas dos moléculas para formar el complejo se confirmó por experimentos de reticulación. Diferentes estudios dirigidos al establecimiento del sitio de unión del AChE en $A\beta$ han sugerido que las interacciones hidrofóbicas pueden jugar un papel en la estabilización del complejo β A-AChE debido probablemente a la unión específica a los sitios periféricos.

Considerando los aspectos no-colinérgicos de la enzima colinérgica AChE, su relación con los signos del Alzheimer y el papel del sitio periférico del AChE en todas estas funciones, ha emergido un objetivo atractivo para el diseño de los nuevos fármacos antidemencia. Los inhibidores periféricos o de sitio dual del AChE pueden aliviar de forma simultánea el déficit cognitivo en los pacientes de Alzheimer y lo que es más importante, evitar la reunión de beta-amiloide que representa una nueva vía de retrasar el proceso neurodegenerativo.

Tal como reveló la estructura cristalográfica del AChE y sus complejos inhibidores, el sitio activo AChE contiene una tríada catalítica (Ser 200, His 440, Glu 327) localizada en el fondo de una vía profunda y estrecha, rayada con residuos aromáticos y un sub-sitio, incluyendo Trp 84, localizado cerca del fondo de la cavidad. El Trp 84 ha sido identificado con el sitio de unión del grupo cuaternario de la acetilcolina, decametonio y edroponio. Además, el Trp 279 en el sitio periférico, localizado en la apertura de la vía, está implicado en la unión del segundo grupo cuaternario del decametonio siendo responsable de la función de adhesión de la enzima.

Estos residuos (Trp 84 y 279) han sido la base del diseño de una nueva generación de inhibidores de AChE. De este modo, los ligandos capaces de interactuar de forma simultánea con los sitios activos y periféricos pueden implicar diferentes ventajas respecto a los inhibidores conocidos. Por otra parte, deben mejorar en gran manera la potencia inhibitoria y por otra parte deben estar implicados en la actividad neurotrófica. Se hace referencia a la Figura que se incluye. El artículo de Hu, Ming-Kuan y col. en el Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 45, del 26 de Abril del 2002, 2277-2282 se refiere a "Homodimeric Tacrine Congeners as Acetylcholinesterase inhibitors".

Resumen de los dibujos

Se han revisado los derivados que a la vista de su estructura química pueden ser clasificados como inhibidores AChE duales, ver A. Castro; A. Martínez, *Mini Rev. Med. Chem.*, 2001, 1, 267-272. Uno de los compuestos allí descritos, un inhibidor de la bis-galantamina, ha sido descrito recientemente por técnicas de modelización molecular

como un ligando bis-funcional para el AChE, ver E. Luttmann; E. Linnermann; G. Fels. *J. Mol. Model.*, 2002, 8, 208-216.

Los compuestos siguientes también pueden ser clasificados como inhibidores de AChE duales:

5

10

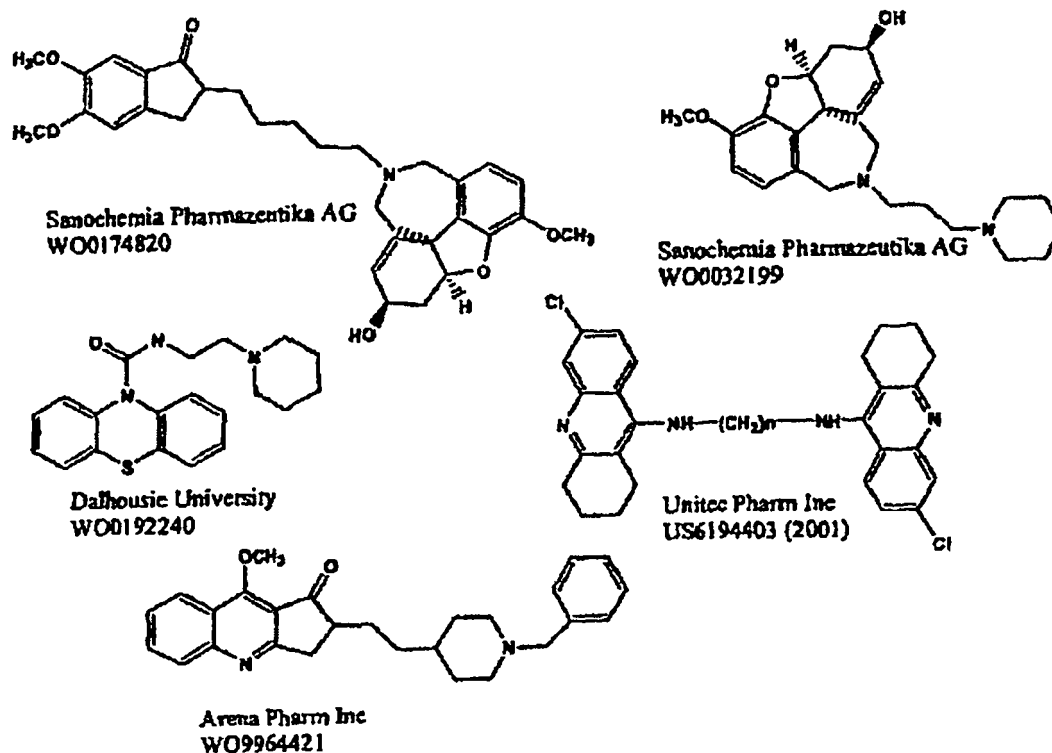
15

20

25

30

35



40 En particular, la patente US 6.194.403 describe bis-halotacrinalcanos para uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Resumen de la invención

45 Hemos aplicado este nuevo concepto para el diseño de inhibidores AChE duales, con el fin de tener compuestos que muestran potentes actividades de inhibición de AChE junto con modificaciones de las propiedades de agregación del β -amiloide.

50 En particular, después de investigación extensiva, hemos desarrollado una nueva familia de compuestos que muestran potentes actividades de inhibición del AChE junto con modificaciones en las propiedades de agregación del β -amiloide.

55 La invención describe una nueva familia de compuestos que se comportan como inhibidores de la acetilcolinesterasa del sitio dual, así como para la síntesis y evaluación biológica de los compuestos de dicha familia. Estos compuestos son especialmente útiles para el tratamiento de trastornos del conocimiento tales como demencia senil, demencia cerebrovascular, alteración leve del conocimiento, trastornos del déficit de atención, y/o enfermedad de demencia neurodegenerativa con agregaciones de proteínas aberrantes como especialmente la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, ALS, o enfermedades de prion, tal como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o la enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinher. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contengan dichos compuestos.

60

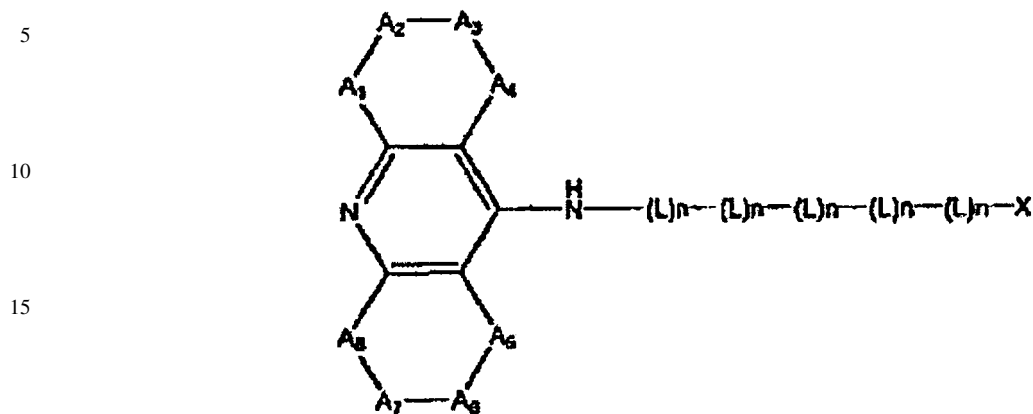
Descripción detallada de la invención

La invención está dirigida a los compuestos representados por la fórmula general I

65

ES 2 279 143 T3

Fórmula I

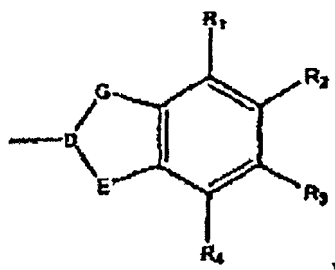


en donde:

X es el siguiente radical

25

30



35

40 L está seleccionado de forma independiente entre $-C(R)(R'')$ -, $-CO$ -, $-O$ - o $-NR'$ -

N es cero, uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez

45 R y R'' están seleccionados de forma independiente seleccionados entre hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, halo, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, nitro y alquiltio

D está seleccionado de forma independiente entre $-C(R_9)$ -, $=C$ -, o $-N$ -

50 $A_1, A_2, A_3, A_4, A_5, A_7, A_8, G$ y E están seleccionados de forma independiente entre $-CO$ -, $-C(R_{10})(R_{11})$ -, $=C(R_{10})$ -, $-N(R_{12})$ -, $=N$ -, $-O$ -, $-S(O)_t$ -

55 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_9, R_{10}$ y R_{11} están seleccionados de forma independiente entre hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, alquiltio, cicloalquilo, haloalquilo, halo, arilo, $-(Z)_n$ -, arilo, heteroarilo, $-O(R_7)$ -, $-C(O)R_7$ -, $-C(O)OR_7$ -, $-S(O)_t$ -, ciano, nitro y mercapto, arilo sustituido por alquilo, alcoxi, hidroxilo, halo, haloalquilo, nitro o alquiltio; y heteroarilo sustituido por alquilo, alcoxi, hidroxilo, halo, haloalquilo, nitro o alquiltio

R_{12} está seleccionado de forma independiente entre hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, arilo sustituido por alquilo, alcoxi, hidroxilo, halo, haloalquilo, o alquiltio; y heteroarilo sustituido por alquilo, alcoxi, hidroxilo, halo, haloalquilo, nitro o alquiltio

60 Z está seleccionado de forma independiente entre $-C(R_7)(R_8)$ -, $-C(O)$ -, $-O$ -, $-C(=NR_7)$ -, $-S(O)_t$, $N(R_7)$ -

65 R_7 y R_8 están seleccionados de forma independiente entre hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, cicloalquilo, haloalquilo, halo, arilo, heteroarilo, ciano, nitro, mercapto, arilo sustituido por alquilo, alcoxi, hidroxilo, halo, haloalquilo, nitro o alquiltio; y heteroarilo sustituido por alquilo, alcoxi, hidroxilo, halo, haloalquilo, nitro o alquiltio

t es cero, uno o dos,

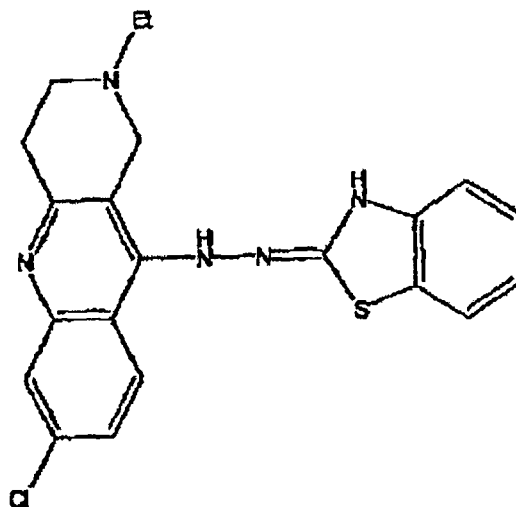
con la exclusión de los siguientes dos compuestos:

5

10

15

20

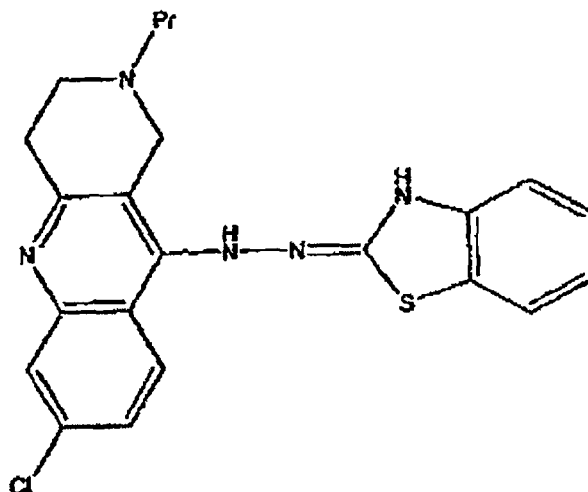


25

30

35

40



45

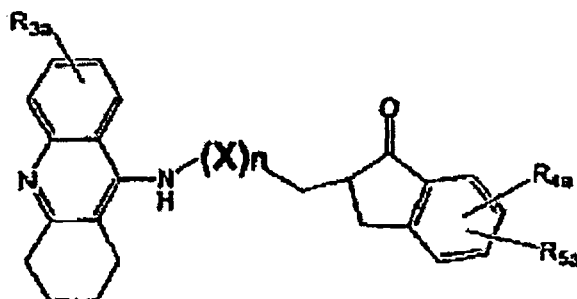
Preferiblemente los compuestos de la fórmula (I) están representados por la fórmula general Ia

Fórmula Ia

50

55

60



En donde:

65

X es $-C(R^{1a})(R^{2a})-$, $-CO-$, $-O-$ o $-NR^{1a}-$;

n es cero, uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez;

R^{1a} y R^{2a} están seleccionados de forma independiente entre hidrógeno, alquilo, arilo, halo, haloalquilo;

ES 2 279 143 T3

R^{3a} , R^{4a} y R^{5a} están seleccionados de forma independiente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, haloarilo, $-(Z)_n$ -arilo, heteroarilo, $-OR^{3a}$, $-C(O)R^{3a}$, $-C(O)OR^{3a}$, $-S(O)_t$;

t es cero, uno o dos;

Z está seleccionado de forma independiente entre $C(R^{3a})(R^{4a})-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-C(=NR^{3a})-$, $-S(O)_t-$, $N(R^{3a})-$.

Definiciones

A no ser que se especifique de otro modo, los términos siguientes tienen los siguientes significados:

“alquilo” hace referencia a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que comprende sólo átomos de carbono e hidrógeno y que no contiene enlaces insaturados, que tiene entre uno y ocho átomos de carbono y que se une al resto de la molécula por un enlace simple, por ej. metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, etc. Los radicales alquilo puede estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente entre el grupo que consiste en halógenos, hidroxilo, alcóxidos, carboxi, ciano, carbonilo, acilo, alcoxicarbonilo, amino, nitro, mercapto y alquiltio. Preferiblemente, alquilo es alquilo de C_1 - C_5 .

“alcoxi” hace referencia a un radical de fórmula $-OR_a$, en donde R_a es un radical alquilo tal como se ha descrito anteriormente, por ej., metoxi, etoxi, propoxi, etc.

“alcoxicarbonilo” hace referencia a un radical de fórmula $-C(O)OR_a$, en donde R_a es un radical alquilo tal como se ha descrito anteriormente, por ej., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, etc.

“alquiltio” hace referencia a un radical de fórmula $-SR_a$, en donde R_a es un radical alquilo tal como se ha descrito anteriormente, por ej., metilitio, etiltio, propiltio, etc.

“amino” hace referencia a un radical de fórmula $-NH_2$

“arilo” hace referencia a un radical fenilo o naftilo. El radical arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que comprende hidroxilo, mercapto, halógenos, alquilo, fenilo, alcoxi, haloalquilo, nitro, ciano, dialquilamino, aminoalquilo, acilo y alcoxicarbonilo tal como se definen en la presente invención.

“acilo” hace referencia a un radical de fórmula $-C(O)-R_a$ y $-C(O)-R_b$, en donde R_a es un radical alquilo tal como se ha descrito anteriormente y R_b es un radical arilo tal como se ha descrito anteriormente, por ej., acetilo, propionilo, benzoilo, y similares.

“carboxi” hace referencia a un radical de fórmula $-C(O)OH$

“ciano” hace referencia a un radical de fórmula $-CN$

“cicloalquilo” hace referencia a ciclos estables de 3 a 10 miembros monocíclicos o bicíclicos que están saturados o parcialmente saturados y que consisten exclusivamente en átomos de carbono e hidrógeno. Este término también incluye radicales cicloalquilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente entre el grupo que comprende alquilo, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alcoxi, carboxi y alcoxicarbonilo

“halógenos” hace referencia a bromo, cloro, yodo o flúor

“haloalquilo” hace referencia a un radical alquilo, tal como se ha definido anteriormente, que está sustituido por uno o más halógenos, tal como se han definido anteriormente, por ej., trifluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, y similares.

“heterociclo” hace referencia a un radical heterocíclico. El heterociclo hace referencia a un ciclo estable de 3 a 15 miembros que comprende átomos de carbono y uno a cinco heteroátomos seleccionados entre el grupo que comprende nitrógeno, oxígeno y azufre. Para los objetivos de esta invención, el heterociclo puede ser un sistema monocíclico, bicíclico o tricíclico que puede incluir anillos fusionados, y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre pueden estar opcionalmente oxidados, el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente oxidado, el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, y el heterociclo puede estar parcialmente o totalmente saturado o ser aromático. Ejemplos de estos heterociclos incluyen, pero no están limitados a, azepinas, bencimidazol, benzotiazol, furano, isotiazol, imidazol, indol, piperidina, piperacina, purina, quinolina, tiadiazol, tetrahidrofurano. El heterociclo puede estar opcionalmente sustituido por R_3 y R_4 tal como se ha definido en el resumen de la invención.

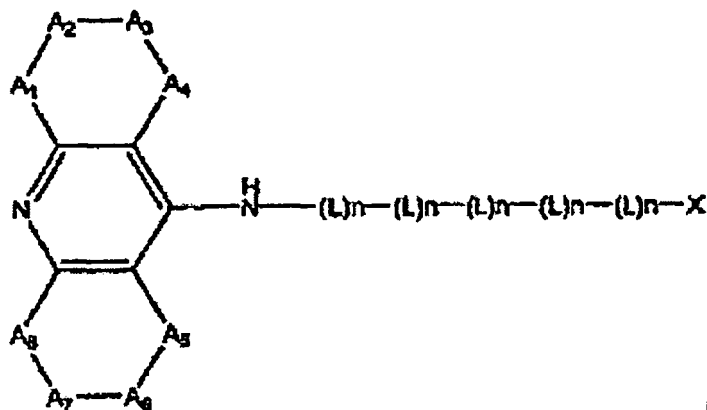
“mercapto” hace referencia a un radical de fórmula $-SH$

“nitro” hace referencia a un radical de fórmula $-NO_2$.

ES 2 279 143 T3

En la cadena $-(L)_n-(L)_n-(L)_n-(L)_n-(L)_n-$, el o cada grupo $-(L)_n-$ es preferiblemente $-(CH_2)_n-$ (en donde n no es cero), $-CO-$, $-NH-$ o $-NCH_3-$. Preferiblemente hay al menos uno o dos grupos $-(L)_n-$ en donde n no es cero. Son cadenas adecuadas las de fórmula $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-NR_a-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-NR_a-CO-(CH_2)_n-$ o $-(CH_2)_n-NR_a-(CH_2)_n-NR_a-CO-$, en donde el o cada n no es cero, y el o cada R_a es $-NH-$ o $-NCH_3-$, normalmente preferiblemente $-NH-$. El total para la suma de los n enteros está comprendido preferiblemente en el intervalo 2 a 15.

En la fórmula:



cada grupo A (es decir, A_1 a A_8) es preferiblemente $=CH$ o $-CH_2-$, si bien uno o ambos de los A_2 y A_7 pueden ser halo, especialmente cloro, cuando los restantes grupos A son $-CH-$.

En la fórmula I, D es preferiblemente $-CH-$, $=C-$ o $-N-$. E es preferiblemente $-CO-$, $-CH_2-$, $=CH-$, $=N-$, $-O-$ o $-S-$. G es preferiblemente $-CO-$, $-CH_2-$, $=CH-$, o $=N-$. R_1 y R_4 son preferiblemente hidrógeno.

Dentro de estos compuestos son especialmente preferidos aquellos en los que X es: ftalimidilo, (1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilo), indol-2-ilo, indanon-2-ilo, benzimidazol-2-ilo, indandion-2-ilo, indazol-2-ilo, benzofuran-2-ilo, benzotiofen-2-ilo o benzotriazol-2-ilo.

Los compuestos más preferidos son aquellos en los que X es ftalimidilo, (1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilo) y la parte cíclica de fórmula I representa 9-acridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-acridin-9-ilo o 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-acridin-9-ilo. Algunos de los compuestos preferidos son:

- 2-[6-(acridin-9-ilamino)-hexil]-isoindol-1,3-diona (6),

- 2-[7-(acridin-9-ilamino)-heptil]-isoindol-1,3-diona (7),

- 2-[8-(acridin-9-ilamino)-octil]-isoindol-1,3-diona (8),

- 2-[9-(acridin-9-ilamino)-nonil]-isoindol-1,3-diona (9),

- N-[7-(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-acridin-9-ilamino)-heptil]-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetamida (10),

- N-[3-{3-(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-acridin-9-ilamino)-propil}-metil-amino]-propil]-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetamida (11),

- N-[6-(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-acridin-9-ilamino)-hexil]-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetamida (12),

- 2-[6-(1,2,3,4-tetrahidro-acridin-9-ilamino)-hexilamino]-indan-1,3-diona (3),

- 2-[7-(1,2,3,4-tetrahidro-acridin-9-ilamino)-heptil]-isoindol-1,3-diona (4), y

- 2-[8-(1,2,3,4-tetrahidro-acridin-9-ilamino)-octil]-isoindol-1,3-diona (5)

Los compuestos más preferidos son aquellos en los que X es 1-indanon-2-ilo y la parte cíclica de fórmula I representa 1,2,3,4-tetrahidro-acridin-9-ilo; dentro de estos compuestos están incluidos, entre otros, los siguientes compuestos:

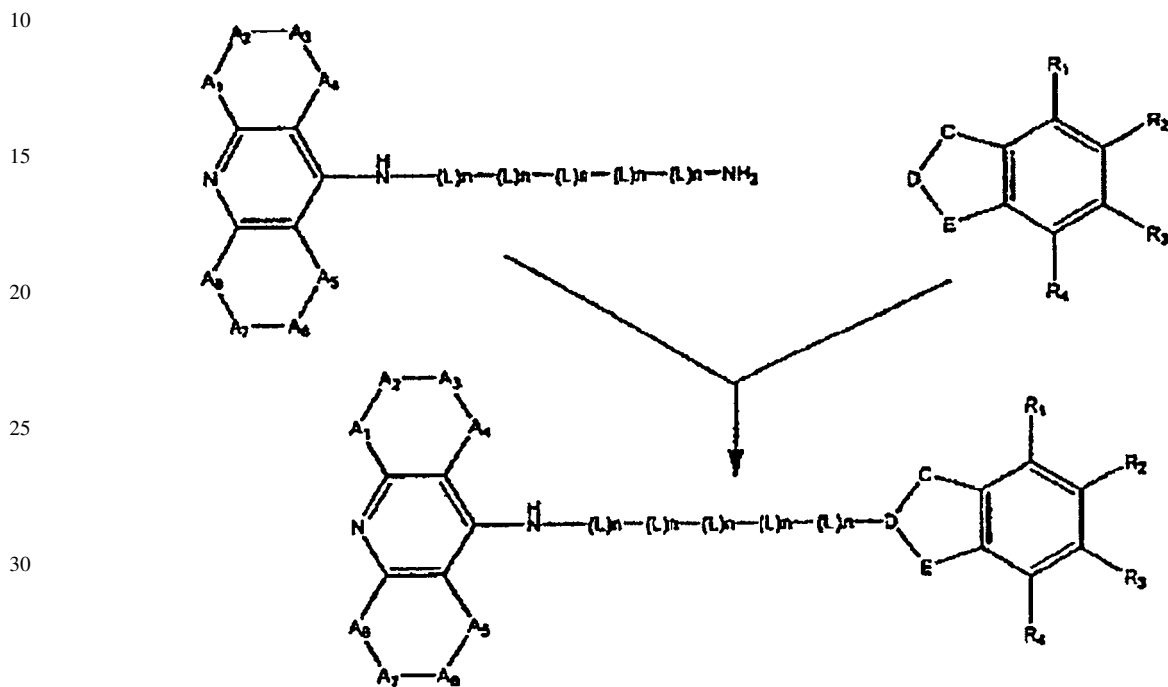
- 5,6-dimetoxi-2-[[7-(1,2,3,4-tetrahidro-acridin-9-ilamino)-heptilamino]-metil]indan-1-ona (1), y

- 5,6-dimetoxi-2-[[6-(1,2,3,4-tetrahydro-acridin-9-ilamino)-hexilamino]-metil]indan-1-ona (2)

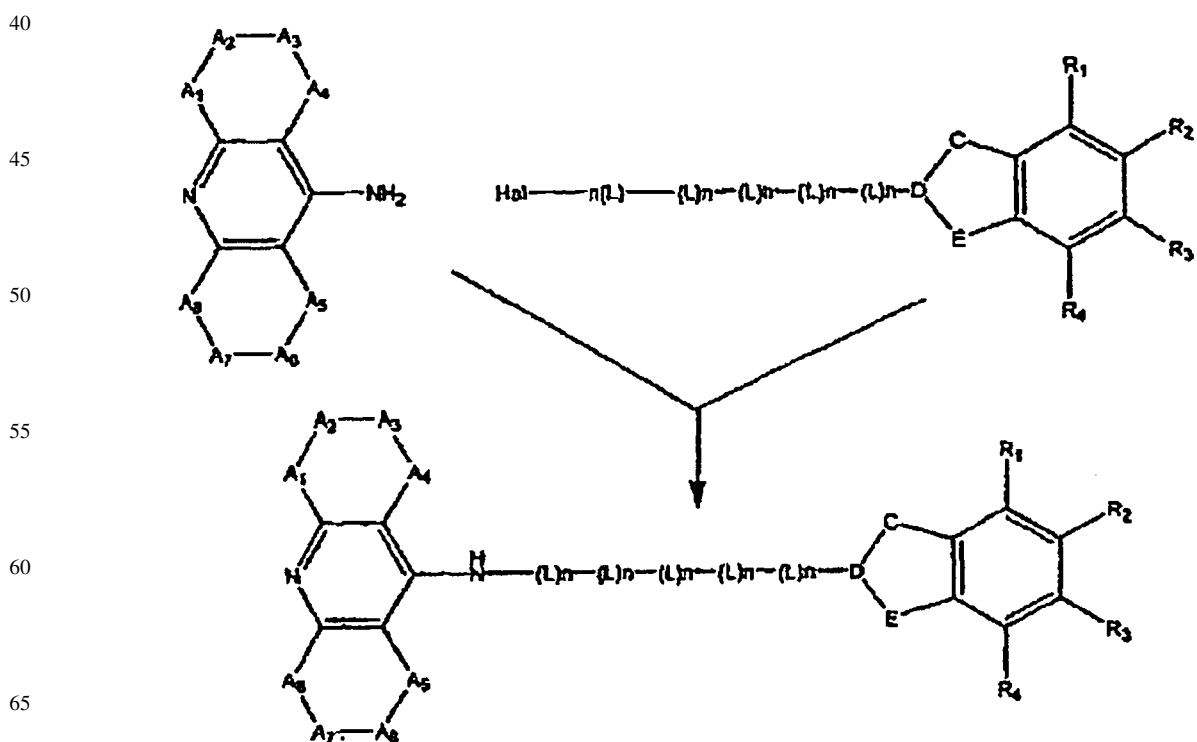
Otro objeto de la invención es la síntesis de los compuestos de la invención.

5 La síntesis de los compuestos sigue una estrategia de etapas convergente que puede ser representada en los esquemas 1a y 1b.

Esquema 1a



Esquema 1b



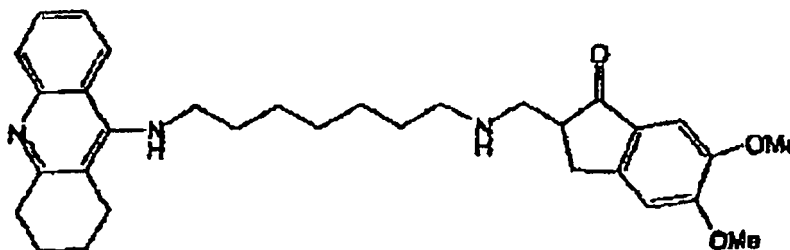
ES 2 279 143 T3

Las 9-alkilaminotetrahydroacridinas han sido sintetizadas siguiendo el procedimiento previamente descrito en la bibliografía. P.R. Carlier; E.S.-H Chow; Y. Han; J. Liu; J. El Yazal; Y.-P Pang, *J. Med. Chem.*, 1999, 42, 4225-4231.

5 Son ejemplos específicos los siguientes:

Ejemplo 1

10 *5,6-dimetoxi-2-[[7-(1,2,3,4-tetrahidro-acridin-9-ilamino)-heptilamino]-metil]-indan-1-ona*



25 Sobre una solución agitada de 9-(7-aminoheptilamino)-1,2,3,4-tetrahydroacridina (134 mg, 0,43 mmol) en una mezcla de etanol:agua 3:1 (3,5 ml) a temperatura ambiente, se añadió paraformaldehído (26 mg, 0,86 mmol) y 5,6-dimetoxiindan-1-ona (83 mg, 0,43 mmol). Se ajustó el pH a 3 con ácido clorhídrico al 35% y se sometió la mezcla a reflujo durante 24 horas. Al final de este periodo, se enfrió la mezcla de reacción (25°C), se eliminó el disolvente a vacío y se trató el residuo con solución saturada de K₂CO₃ (3,5 ml) y cloruro de metileno (5 ml). Se lavó la capa orgánica con agua (5 ml) y se secó (Na₂SO₄ anhidro). Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo por cromatografía de capa fina centrifugal preparativa. La elución con acetato de etilo: metanol 5: 1 conteniendo amoníaco acuoso al 1% proporcionó el compuesto del título como un jarabe amarillo (15 mg, 6,8%).

35 ¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz, δ): 7.93 (dd, 2H, J=8.2 Hz), 7.53 (ddd, , 1H, J=8.2, 1.3 Hz), 7.32 (ddd, , 1H, J=8.2, 1.3 Hz), 7.13 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.48 (t, 2H, J=7.1 Hz), 3.28-3.19 (m, 1H), 3.10-3.05 (m, 2H), 2.89-2.56 (m, 9H), 1.91-1.88 (m, 4H), 1.63 (quint, 2H, J=7.5 Hz), 1.50-1.37 (m, 2H), 1.34-1.32 (m, 6H).

45 ¹³C-NMR (CDCl₃, 300MHz, δ): 203.0, 155.9, 151.3, 149.7, 149.6, 129.6, 128.8, 128.4, 123.9, 123.2, 107.6, 104.4, 56.5, 56.4, 51.5, 50.1, 49.7, 33.9, 31.9, 31.6, 30.0, 29.5, 27.4, 27.1, 27.0, 24.9, 23.2, 22.9.

50 ESI-MS: m/z [M+H]⁺ 516.

55 Ejemplo 2

5,6-dimetoxi-2-[[6-(1,2,3,4-tetrahidro-acridin-9-ilamino)-hexilamino]-metil]-indan-1-ona

60 De acuerdo al procedimiento general del Ejemplo 1, se sometieron a reflujo durante 24 horas 9-(6-amiohexilamino)-1,2,3,4-tetrahydroacridina (96 mg, 0.32 mmol), paraformaldehído (19 mg, 0.64 mmol), 5,6-dimethoxyindano-1-ona (62 mg, 0.32 mmol) y ácido clorhídrico al 35% (pH=3). Se purificó mediante dos cromatografías de capa fina centrifugales. La elución con 10:1 de etil acetato: conteniendo el metanol un 2% de amoníaco acuoso proporcionó el compuesto del título en forma de jarabe amarillo (8 mg, 5%).

65

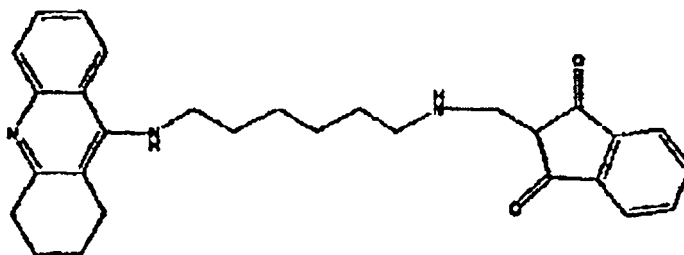
¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz, δ): 7.97 (dd, 2H, J=8.1 Hz), 7.56 (ddd, , 1H, J=8.1, 1.2 Hz), 7.34 (ddd, , 1H, J=8.2, 1.2 Hz), 7.13 (s, 1H), 6.85 (s, 1H),
 3.94 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.55 (t, 2H, J=7.0 Hz), 3.30-3.19 (m, 1H),
 3.10-3.07 (m, 2H), 2.90-2.60 (m, 7H), 1.89-1.68 (m, 4H), 1.40-1.35 (m,
 2H), 1.28-1.11 (m, 6H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 300MHz, δ): 207.1, 155.7, 151.2, 149.4, 149.3, 129.3,
 128.7, 128.3, 123.8, 123.0, 107.4, 104.2, 56.3, 56.1, 51.3, 49.7, 49.4,
 47.3, 31.6, 31.3, 29.7, 27.0, 24.6, 22.9, 22.5.

ESI-MS: m/z [M+H]⁺ 502.

Ejemplo 3

2-[6-(1,2,3,4-tetrahidro-acridin-9-ylamino)hexilamino]-indan-1,3-diona



Sobre una solución agitada de oxalato de (1,2,3,4-tetrahidro-acridin-9-il)-hexan-1,6-diamina (339 mg, 0,87 mmol) en una mezcla de etanol:agua 3:1 (3,5 ml) a temperatura ambiente, se añadió paraformaldehído (26,4 mg, 0,88 mmol) e indan-1,3-diona (129 mg, 0,88 mmol). Se ajustó el pH a 3 con ácido clorhídrico al 35% y se sometió la mezcla a reflujo durante 24 horas. Al final de este periodo, se enfrió la mezcla de reacción (25°C), se eliminó el disolvente a vacío y se trató el residuo con solución saturada de K₂CO₃ (3,5 ml) y cloruro de metileno (5 ml). Se lavó la capa orgánica con agua (5 ml) y se secó (Na₂SO₄ anhidro). Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo por cromatografía de capa fina centrifugal preparativa. La elución con acetato de etilo: metanol 5: 1 conteniendo amoníaco acuoso al 1% proporcionó el compuesto del título como un jarabe amarillo (17 mg, 4,4%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz, δ):7.92 (m, 4H), 7.84 (dd , 2H, J=6, J=2.8, Hz), 7.54 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 3.70(t, 2H, J=6.4), 3.60 (m, 1H), 3.50 (t, 2H, J=6.4), 3.08 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 3.18-2.0(m, 4H), (1.80, 2H, m), (1.70, m, 2H), (1.45, m, 4H)

¹³C-NMR (CDCl₃, 300MHz, δ): 200.0, 159.0, 151.3, 147.1, 140.6, 136.8, 136.1, 130.5, 129.9, 123.6, 123.0, 120.8, 120.4, 53.1, 52.9, 49.3, 48.9, 31.4, 29.8, 26.7, 26.4, 24.7, 22.6, 22.0.

ESI-MS: m/z [M+H]⁺ 442 .

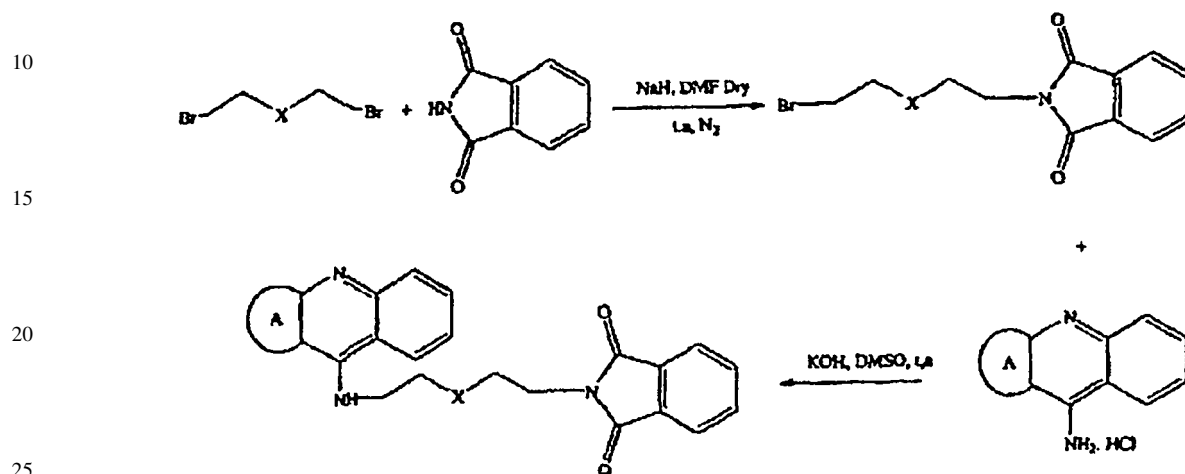
Método general para la síntesis de derivados de isoindol (Esquema 4, Ejemplos 4-9)

Sobre una solución de KOH en DMSO se añadió la 9-amino-1,2,3,4-tetrahidroacridina bajo N₂, y se agitó la mezcla durante 4 horas a temperatura ambiente. Después de este tiempo se añadió el derivado de alquil isoindol bromado y se agitó la solución naranja resultante durante 12 horas a temperatura ambiente, y a continuación se eliminó el disolvente lavando con agua y extrayendo con acetato de etilo. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con solución de NaCl, y a continuación se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó

ES 2 279 143 T3

el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente mezclas de disolventes en las proporciones indicadas para cada caso.

Los derivados de alquil isoindol bromados han sido sintetizados siguiendo el procedimiento previamente descrito en la bibliografía: Donahoe y col., J. Org. Chem. 22, 1957, 68.



Ejemplo 4

30 2-[7-(1,2,3,4-tetrahydro-acridin-9-ilamino)-heptil]-isoindol-1,3-diona



Reactivos: 9-amino-1,2,3,4-tetrahydroacridina (100 mg, 0,42 mmol), DMSO (5 ml), KOH (47 mg, 0,8 mmol), y 2-(7-bromo-heptil)-isoindol-1,3-diona (278 mg, 0,8 mmol).

45 Purificación: cromatografía de columna sobre gel de sílice utilizando DCM/MeOH/NH₃ (10:1:0,5%). Jarabe amarillo, rendimiento: 17 mg (5%).

50 ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz, δ ppm): 8.41 (brs, 1H), 8.12 (d, 1H, J=8.6 Hz),
 7.82 (dd, 2H, J=5.0 Hz, J=2.7 Hz), 7.68 (dd, 3H, J=5.0 Hz, J=2.7 Hz),
 7.43 (t, 1H, J=8.6 Hz), 3.83 (brs, 2H), 3.65 (t, 2H, J=7 Hz), 3.25 (brs,
 55 2H), 2.61 (t, 2H, J=5.8 Hz), 1.97-1.92 (m, 4H), 1.84-1.80 (m, 2H), 1.78-
 1.72 (m, 2H), 1.47-1.43 (m, 6H).

60 ¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz, δ ppm): 168.5, 166.5, 154.0, 133.8, 132.5,
 132.0, 131.2, 128.9, 125.3, 124.1, 123.3, 119.3, 54.6, 49.1, 38.5, 29.7,
 29.2, 28.4, 28.2, 26.5, 25.2, 23.4, 22.9, 22.5, 22.1, 21.1, 14.4.

65 ESI-MS[M+H]⁺443.

ES 2 279 143 T3

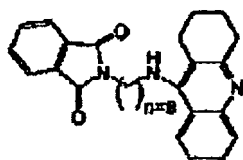
Ejemplo 5

2-[8-(1,2,3,4-tetrahidro-acridin-9-ilamino)-octil]-isoindol-1,3-diona

5 Reactivos: 9-amino-1,2,3,4-tetrahidroacridina (100 mg, 0,42 mmol), DMSO (5 ml), KOH (47 mg, 0,8 mmol), y 2-(8-bromo-octil)-isoindol-1,3-diona (240 mg, 0,8 mmol).

Purificación: cromatografía de columna sobre gel de sílice utilizando DCM/MeOH/NH₃ (10:1:0,5%). Jarabe amarillo, rendimiento: 30 mg (15%).

10



15

20

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz, δ ppm): 8.43 (brs, 1H), 8.12 (d, 1H, J=8.6 Hz),
25 7.82 (dd, 2H, J=5.0 Hz, J=2.7 Hz), 7.68 (dd, 3H, J=5.0 Hz, J=2.7 Hz),
7.43 (t, 1H, J=8.6 Hz), 3.83 (brs, 2H), 3.65 (t, 2H, J=7 Hz), 3.25 (brs,
30 2H), 2.61 (t, 2H, J=5.8 Hz), 1.97-1.92 (m, 4H), 1.84-1.80 (m, 2H), 1.78-
1.72 (m, 2H), 1.47-1.43 (m, 8H).

30

¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz, δ ppm): 168.6, 166.2, 154.2, 134.1, 132.6,
35 132.3, 131.0, 129.0, 125.4, 124.0, 123.3, 119.3, 54.5, 49.0, 38.0, 29.8,
29.2, 28.9, 28.6, 26.7, 25.0, 23.6, 23.0, 22.8, 22.1, 21.0, 14.2.

35

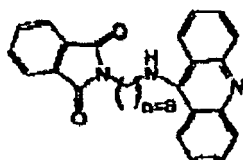
ESI-MS[M+H]⁺455.

40

Ejemplo 6

2-[6-(acridin-9-ilamino)-hexil]-isoindol-1,3-diona

45



50

55

Reactivos: 9-amino-acridina (100 mg, 0,42 mmol), DMSO (5 ml), KOH (47 mg, 0,8 mmol), y 2-(6-bromo-hexil)-isoindol-1,3-diona (240 mg, 0,8 mmol).

60

Purificación: cromatografía de columna sobre gel de sílice utilizando DCM/MeOH/NH₃ (10:1:0,5%). Jarabe amarillo, rendimiento: 30 mg (15%).

65

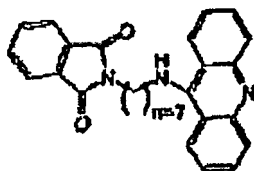
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz, δ ppm): 8.08 (d, 2H, J=8.6 Hz), 8.02(d, 2H, J=8.6 Hz), 7.81 (dd, 2H, J=5.4 Hz, J=3.1 Hz), 7.68 (dd, 3H, J=5.4 Hz, J=3.1 Hz), 7.59 (t, 2H, J=6.6 Hz), 7.30 (t, 2H, J=6.6 Hz) 3.85 (t, 2H, J=7 Hz), 3.67 (t, 2H, J=7 Hz), 1.83 (q, 2H, J=7 Hz), 1.67 (q, 2H, J=7 Hz), 1.45-1.34 (m, 6H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz, δ ppm): 168.2, 156.3, 133.8, 133.6, 131.9, 128.7, 128.5, 124.7, 123.0, 122.8, 119.3, 111.9, 48.4, 37.68, 29.81, 26.37, 22.81.

ESI-MS[M+H⁺]⁺424.

20 Ejemplo 7

2-[7-(acridin-9-ilamino)-heptil]-isoindol-1,3-diona



Reactivos: 9-amino-acridina (60 mg, 0,24 mmol), DMSO (5 ml), KOH (27 mg, 0,48 mmol), y 2-(7-bromo-heptil)-isoindol-1,3-diona (80 mg, 0,24 mmol).

Purificación: cromatografía de columna sobre gel de sílice utilizando DCM/ MeOH (10:1:0,1% NH₃). Jarabe amarillo, rendimiento: 80 mg (74%).

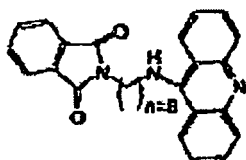
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz, δ ppm): 8.08 (d, 2H, J=8.6 Hz), 8.02 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.81 (dd, 2H, J=5.4 Hz, J=3.1 Hz), 7.68 (dd, 3H, J=5.4 Hz, J=3.1 Hz), 7.59 (t, 2H, J=6.6 Hz), 7.30 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.85 (t, 2H, J=7 Hz), 3.67 (t, 2H, J=7 Hz), 1.83 (q, 2H, J=7 Hz), 1.67 (q, 2H, J=7 Hz), 1.45-1.34 (m, 6H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz, δ ppm): 168.3, 155.3, 133.8, 133.7, 132.7, 132.0, 124.5, 123.0, 122.9, 121.7, 113.2, 49.0, 37.7, 30.4, 28.6, 28.3, 26.6, 26.5.

ESI-MS[M+H⁺]⁺438.

Ejemplo 8

2-[8-(acridin-9-ilamino)-octil]-isoindol-1,3-diona



ES 2 279 143 T3

Reactivos: 9-amino-acridina (60 mg, 0,24 mmol), DMSO (5 ml), KOH (27 mg, 0,48 mmol), y 2-(7-bromo-heptil)-isoindol-1,3-diona (68,64 mg, 0,24 mmol).

Purificación: cromatografía de columna sobre gel de sílice utilizando DCM/MeOH (10:1:0,1% NH₃). Jarabe amarillo, rendimiento: 20 mg (18,5%).

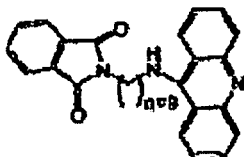
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz, δ ppm): 8.06 (d, 2H, J=8.6 Hz), 8.02 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.80 (dd, 2H, J=5.4 Hz, J=3.1 Hz), 7.68 (dd, 3H, J=5.4 Hz, J=3.1 Hz), 7.59 (t, 2H, J=6.6 Hz), 7.30 (t, 2H, J=6.6 Hz) 3.82 (t, 2H, J=7 Hz), 3.65 (t, 2H, J=7 Hz), 1.83 (q, 2H, J=7 Hz), 1.68 (q, 2H, J=7 Hz), 1.45-1.34 (m, 8H)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz, δ ppm): 168.3, 155.4, 134.1, 133.7, 132.7, 131.9, 124.6, 123.1, 122.8, 121.7, 113.1, 48.7, 37.6, 30.0, 28.5, 28.1, 26.4, 26.0, 23.2.

ESI-MS[M+H⁺]⁺451.

Ejemplo 9

2-[9-(acridin-9-ilamino)-nonil]-isoindol-1,3-diona



Reactivos: 9-amino-acridina (150 mg, 0,60 mmol), DMSO (10 ml), KOH (67,3 mg, 1,2 mmol), y 2-(9-bromo-nonil)-isoindol-1,3-diona (68,64 mg, 0,24 mmol).

Purificación: cromatografía de columna sobre gel de sílice utilizando DCM/ MeOH (10:1:0,1% NH₃). Jarabe amarillo, rendimiento: 20 mg (18,5%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz, δ ppm): 8.06 (d, 2H, J=8.6 Hz), 8.02(d, 2H, J=8.6 Hz), 7.80 (dd, 2H, J=5.4 Hz, J=3.1 Hz), 7.68 (dd, 3H, J=5.4 Hz, J=3.1 Hz), 7.62 (t, 2H, J=6.6 Hz), 7.33 (t, 2H, J=6.6 Hz) 3.82 (t, 2H, J=7 Hz), 3.65 (t, 2H, J=7 Hz), 1.83 (q, 2H, J=7 Hz), 1.68 (q, 2H, J=7 Hz), 1.45-1.34 (m, 10H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz, δ ppm): 168.3, 155.4, 134.2, 133.6, 132.7, 132.0, 124.2, 123.5, 122.5, 121.3, 113.0, 48.6, 37.6, 30.0, 27.5, 28.1, 26.2, 26.0, 23.2, 22.3.

ESI-MS[M+H⁺]⁺451.

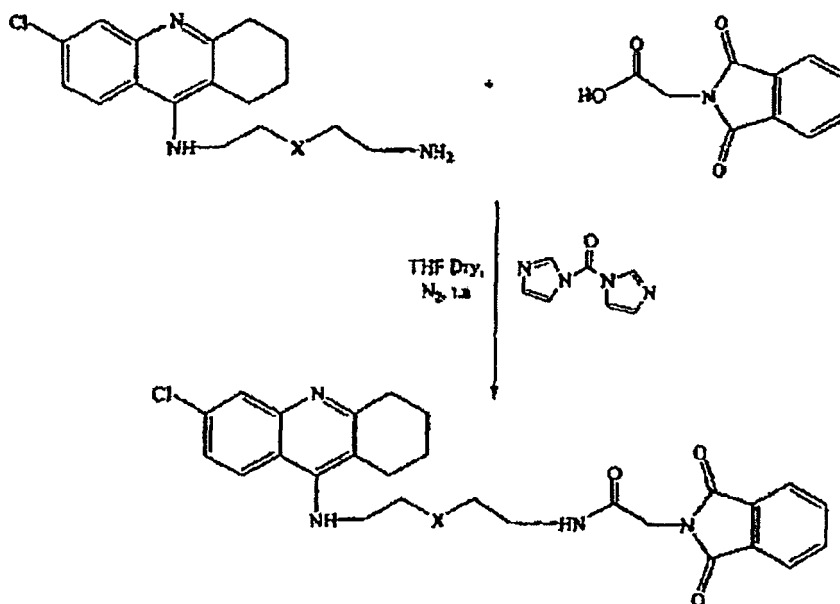
ES 2 279 143 T3

Método general para la síntesis de derivados de *N*-ftaloglicina (Esquema 5, Ejemplos 10-12)

Sobre una solución de *N*-ftaloglicina en THF anhidro se añadió 1,1'-carbonildiimidazol bajo N₂, y se agitó la mezcla durante 4 horas a temperatura ambiente. Después de este tiempo se añadió la amina y se agitó la solución ámbar resultante durante 20 horas, y a continuación se evaporó el disolvente bajo presión reducida, se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con solución de NaCl, y a continuación se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente mezclas de disolventes en las proporciones indicadas para cada caso.

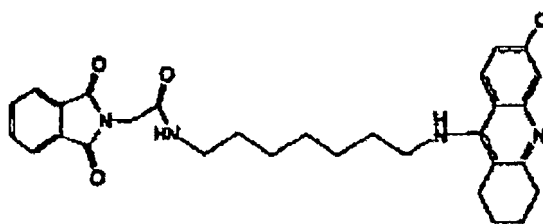
Los derivados de la presente invención pueden prepararse tal como se describe a continuación en el esquema 5.

Esquema 5



Ejemplo 10

N-[7-(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-acridin-9-ilamino)-heptil]-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetamida



Reactivos: *N*-ftaloglicina (83 mg, 0,48 mmol), THF anhidro (5 ml), 1,1'-carbonildiimidazol (83 mg, 0,51 mmol), y 6-cloro-9-(7-aminohetilamino)-1,2,3,4-tetrahidroacridina (165 mg, 0,48 mmol).

Purificación: cromatografía de columna sobre gel de sílice utilizando DCM/MeOH/NH₃ (20:1:0,5%). Jarabe amarillo, rendimiento: 80 mg (31%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz, δ ppm): 8.06 (d, 2H, J=8.6 Hz), 8.02(d, 2H, J=8.6 Hz), 7.80 (dd, 2H, J=5.4 Hz, J=3.1 Hz), 7.68 (dd, 3H, J=5.4 Hz, J=3.1 Hz), 7.62 (t, 2H, J=6.6 Hz), 7.33 (t, 2H, J=6.6 Hz) 3.82 (t, 2H, J=7 Hz), 3.65 (t, 2H, J=7 Hz), 1.83 (q, 2H, J=7 Hz), 1.68 (q, 2H, J=7 Hz), 1.45-1.34 (m, 10H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz, δ ppm): 168.3, 155.4, 134.2, 133.6, 132.7, 132.0, 124.2, 123.5, 122.5, 121.3, 113.0, 48.6, 37.6, 30.0, 27.5, 28.1, 26.2, 26.0, 23.2, 22.3.

ESI-MS[M+H]⁺451.

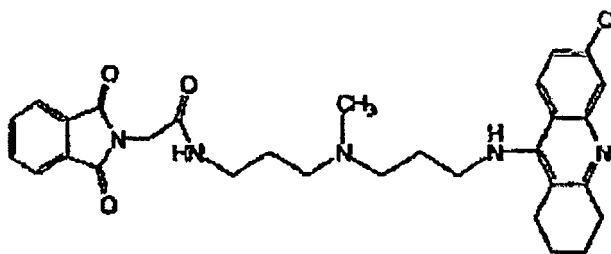
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz, δ ppm): 7.89 (d, 1H, J=8.9 Hz), 7.86 (d, 1H, J=2.3 Hz), 7.81 (dd, 2H, J=5.4 Hz, J=3.1 Hz), 7.68 (dd, 2H, J=5.4 Hz, J=3.1 Hz), 7.23 (dd, 1H, J=8.9 Hz, J=2.0 Hz), 6.22 (brs, 1H,), 4.32 (s, 2H), 4.18 (brs, 1H), 3.46-3.48 (m, 2H), 3.24 (c, 2H, J=6.6 Hz), 3.02 (brs, 2H), 2.65 (brs, 2H), 1.90 (m, 4H), 1.67-1.63 (m, 2H), 1.50-1.46 (m, 2H), 1.38-1.30(m, 4H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz, δ ppm): 167.7, 166.3, 157.2, 152.0, 145.4, 135.1, 134.0, 131.6, 124.8, 124.6, 124.4, 123.2, 117.0, 114.3, 49.1, 40.5, 39.6, 32.1, 31.2, 29.1, 28.6, 26.5, 26.4, 24.3, 22.5, 22.0.

ESI-MS[M+H]⁺533.

Ejemplo 11

N-(3-[[3-(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-acridin-9-ilamino)-propil]-metil-amino]-propil)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoin-dol-2-il)-acetamida



Reactivos: *N*-ftaloglicina (160 mg, 0,78 mmol), THF anhidro (10 ml), 1,1'-carbonildiimidazol (126,5 mg, 0,78 mmol), y 6-cloro-9-(6-aminohehexilamino)-1,2,3,4-tetrahidroacridina (260 mg, 0,78 mmol).

Purificación: cromatografía de columna sobre gel de sílice utilizando DCM/MeOH/NH₃ (20:1:0,5%). Jarabe amarillo, rendimiento: 150 mg (37%).

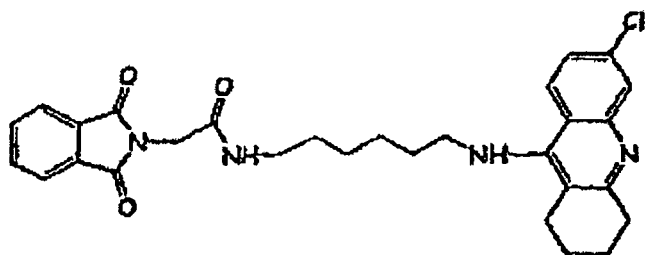
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz, δ ppm): 7.81 (d, 1H, J=8.9 Hz), 7.73 (d, 1H, J=2.3 Hz), 7.68 (dd, 2H, J=5.4 Hz, J=3.1 Hz), 7.58 (dd, 2H, J=5.4 Hz, J=3.1 Hz), 7.13 (dd, 1H, J=8.9 Hz, J=2.0 Hz), 4.21 (s, 2H), 3.52-3.47 (m, 2H), 3.33 (brs, 2H), 3.28 (c, 2H, J=6.6 Hz), 3.24-3.21 (brs, 2H), 2.90 (brs, 2H), 2.34 (brs, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.72 (m, 4H), 1.69 (q, 2H, J=6.6 Hz), 1.60 (q, 2H, J=6.6 Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz, δ ppm): 167.5, 166.0, 157.6, 151.5, 146.0, 134.8, 134.7, 134.0, 131.7, 125.4, 124.8, 124.3, 123.3, 117.3, 114.6, 48.9, 40.8, 39.4, 32.8, 31.4, 29.3, 26.2, 25.6, 24.5, 22.7, 22.2.

ESI-MS[M+H⁺]⁺519.

Ejemplo 12

N-[6-(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-acridin-9-ilamino)-hexil]-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetamida



Reactivos: *N*-ftaloglicina (76 mg, 0,34 mmol), THF anhidro (8 ml), 1,1'-carbonildiimidazol (55,1 mg, 0,34 mmol), y 6-cloro-9-(6-aminohexilamino)-1,2,3,4-tetrahidroacridina (200 mg, 0,34 mmol).

Purificación: cromatografía de columna sobre gel de sílice utilizando DCM/MeOH/NH₃ (20:1:0,5%). Jarabe amarillo, rendimiento: 60 mg (32%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz, δ ppm): 7.92 (d, 1H, J=8.9 Hz), 7.89 (d, 1H, J=2.3 Hz), 7.81 (dd, 2H, J=5.4 Hz, J=3.1 Hz), 7.70 (dd, 2H, J=5.4 Hz, J=3.1 Hz), 7.23 (dd, 1H, J=8.9 Hz, J=2.0 Hz), 6.04 (brs, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.53-3.51 (m, 2H), 3.28 (c, 2H, J=6.6 Hz), 3.04 (brs, 2H), 2.60 (brs, 2H), 1.90 (m, 4H), 1.70-1.66 (m, 2H), 1.55-1.52 (m, 2H), 1.40-1.36 (m, 2H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz, δ ppm): 167.5, 166.0, 157.3, 151.8, 145.4, 134.8, 133.9, 131.7, 124.9, 124.1, 123.1, 122.9, 117.0, 114.4, 56.2, 56.1, 48.8, 42.3, 40.8, 38.8, 32.3, 27.7, 26.1, 24.6, 22.7, 22.1.

ESI-MS[M+H⁺]⁺548.

Evaluación biológica*Inhibición del AChE (de eritrocitos humanos)*

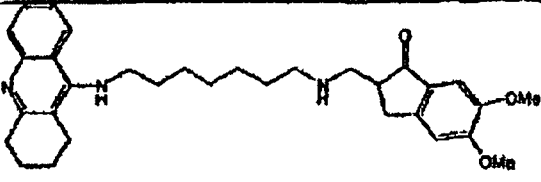
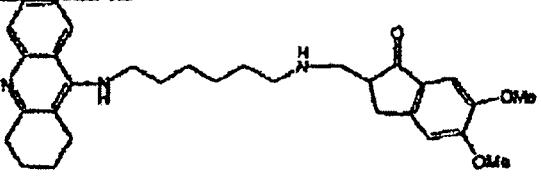
5 Se siguió el método de Ellman *y col.* (G. L. Ellman; K. D. Courtney; B. Andres; R. M. Featherstone, *Biochem. Pharmacol.* 1961, 7, 88-95). La solución de ensayo consistió en tampón de fosfato 0,1 M de pH 8, 200 μ M de 5,5'-ditiobis(ácido 2-nitrobenzoico) (DTNB, reactivo de Ellan), 0,02 unidades/ml de AChE (Sigma Chemical Co. De eritrocitos humanos), y 400 μ M de yoduro de acetilcolina como el sustrato de la reacción enzimática. Los compuestos analizados se añadieron a la solución de ensayo y se pre-incubaron con la enzima durante 10 min a 10 30°C. Después de dicho periodo, se añadió el sustrato. Se registraron los cambios de absorbancia a 412 nm durante 5 min con un espectrómetro Perkin-Elmer 550 SE UV/VIS, se compararon las velocidades de reacción, y se calculó el porcentaje de inhibición debido a la presencia de los compuestos de ensayo. Se definió el IC₅₀ como la concentración de cada compuesto que reduce un 50% la actividad enzimática con respecto a la actividad sin inhibidores.

15

TABLA 1

Inhibición de AChE de Eritrocitos Humanos

20

Compuesto número	Estructura	IC ₅₀ (nM)
1		25
2		100

40

Inhibición del AChE (de eritrocitos de bovino)

45

Se evaluó la actividad inhibitoria AChE a 25°C por el método colorimétrico descrito por Ellman (G. L. Ellman; K. D. Courtney; B. Andres; R. M. Featherstone, *Biochem Pharmacol.* 1961, 7, 88-95). La solución de ensayo consistió en 0,02 unidades/ml de AChE de eritrocitos de bovino, 0,1 M de tampón de fosfato de sodio pH 8, 0,3 mM de 5,5'-ditiobis(ácido 2-nitrobenzoico) (DTNB, reactivo de Ellman-s), y yoduro de acetilcolina 0,5 mM como el sustrato de la reacción enzimática. Se determinó la actividad enzimática por medición de la absorbancia a 405 nm durante 10 minutos con un lector de placas Optima de Fluostar (BMG). Los compuestos ensayados se preincubaron con la enzima durante 10 minutos a 30°C. En estas condiciones el compuesto 16 mostró un valor de la IC₅₀ de 2,03 E-07 M.

50

Actividad AChE Neuronal

55

Se obtuvieron preparaciones de la enzima acetilcolinesterasa (AChE) de células SH-SY5Y, SK-N-SH y N2A.

60

Cultivo de células: Se cultivó la línea celular de neuroblastoma humano SH-SY5Y en un medio esencial mínimo, medio F12 de Han suplementado con suero de bovino fetal al 10% y penicilina al 1%/estreptomina, y se hizo crecer en un incubador humidificado de CO₂ al 5% a 37°C. Se cultivó la línea celular SK-N-SH de neuroblastoma humano en un medio RPMI 1640, suplementado con suero de bovino fetal al 10% y penicilina al 1%/estreptomina, y se creció en un incubador humidificado de CO₂ al 5% a 37°C. Se cultivó la línea celular N2A de neuroblastoma de rata en un medio DULBECCO'S MOD EAGLE, suplementado con suero de bovino fetal al 10% y penicilina al 1%/estreptomina, y se creció en un incubador humidificado de CO₂ al 5% a 37°C. Se colocaron las células en placas a 250 x 10³ células por cada reacción, al menos, 48 horas antes de la medición de la actividad del AChE. Se lavaron las células y se separaron en tampón de fosfato sódico 0,1 M de pH 8, a 4°C.

65

ES 2 279 143 T3

Inhibición de AChE: Se evaluó la actividad inhibitoria del AChE a 25°C por el método colorimétrico descrito por Ellman (G. L. Ellman; K. D. Courtney; B. Andres; R. M. Featherstone, *Biochem. Pharmacol.* 1961, 7, 88-95). La solución del ensayo consistió en AChE de células neuronales, tampón de fosfato 0,1 M de pH 8, 0,3 mM de 5,5'-ditiobis (ácido 2-nitrobenzoico) (DTNB, reactivo de Ellman), y yoduro de acetiltiocolina como sustrato de la reacción enzimática. Se determinó la actividad de la enzima por medición de la absorbancia a 405 nm durante 10 minutos con el lector de placas Optima de Fluostar (BMG). Se preincubaron los compuestos ensayados con la enzima durante 10 minutos a 30°C. Se calculó la velocidad de reacción con, al menos, mediciones por triplicado, y se calculó el porcentaje de inhibición debido a la presencia del compuesto de ensayo en relación con el compuesto libre control. Se determinó la concentración de compuesto que produce el 50% de inhibición de la AChE (IC₅₀).

Inhibidores	IC50 (M)		
	(neuroblastoma de rata) N2A	(neuroblastoma humano) SK-N-SY	(neuroblastoma humano) SH-SY5Y
I	2,09E-07	1,09E-07	4,35E-06
Tacrina	3,95E-07	3,03E-07	3,91E-07

Inhibición de la agregación de β-amiloide

La generación de complejos AChE- $A\beta$ se llevó a cabo tal como se ha descrito previamente [39,40]. Se prepararon las soluciones de reserva de $A\beta_{1-40}$ a 3,5 mM en DMSO. La cantidad de péptido utilizado en los ensayos fue de 0,1 mM. Se utilizó el AChE recombinante humano (Sigma-Aldrich) a una relación molar $A\beta$ -AChE de 200:1. Para los estudios de agregación se mezcló el péptido con la cantidad apropiada de AChE en PBS pH 7,4 y se agitó durante 48 horas en una placa de micro-valoración a temperatura ambiente. Los fibrilos obtenidos se caracterizaron por la unión del Rajo Congo (CR).

Para la inhibición de la agregación del β -amiloide, se utilizaron los compuestos ensayados a la IC₅₀ definida en el párrafo previo de la evaluación biológica. Yoduro de propidio 50 μ M para la comparación.

Para cuantificar la cantidad de fibrilos agregados, la unión a CR se llevó a cabo tal como se ha descrito por Klunk (WE. Klunk; JW. Pettegrew; DJ. Abraham, *J. Hystochem. Cytochem.*, 1989, 8, 1293-1297). De forma breve, se añadió una alícuota de 5,5 μ l de la mezcla de agregación a 132 μ l de una solución de CR 25 M (tampón de fosfato 100 mM pH 7,4, 150 mM de NaCl) y se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se midió la absorbancia a 480 y 540 nm. Se estimó la unión de CR por $CR (M) = (A_{540}/25295) - (A_{480}/46306)$.

En las condiciones anteriormente descritas, el derivado de indanona-tacrina 1 mostró una reducción del 18,7% de la agregación del complejo amiloide-AChE. El inhibidor periférico propidio reduce la agregación del complejo β -amiloide-AChE en un 18,1%. Este compuesto se utilizó como estándar de referencia.

Inhibición de la acetilcolinesterasa (AChE) (de eritrocitos de bovino)

Se evaluó la actividad inhibitoria de AChE a 30°C por el método colorimétrico descrito por Ellman [G.L. Ellman; K. D. Courtney; B. Andres; R.M. Featherstone, *Biochem. Pharmacol.* 1961, 7, 88-95]. La solución del ensayo consistió en tampón de fosfato 0,1 M de pH 8, 0,3 mM de 5,5'-ditiobis (ácido 2-nitrobenzoico) (DTNB, reactivo de Ellman), 0,02 unidades de AChE (eritrocitos de bovino de Sigma Chemical Co.), y yoduro de acetiltiocolina como sustrato de la reacción enzimática. Los compuestos ensayados se añadieron a la solución del ensayo y se preincubaron con la enzima durante 5 min a 30°C. Después de dicho periodo, se añadió el sustrato. Se registraron los cambios de absorbancia a 405 nm durante 5 min con un lector de microplacas Digiscan 340T, se compararon las velocidades de reacción, y se calculó el porcentaje de inhibición debido a la presencia de los compuestos de ensayo. Se calculó la velocidad de reacción con, al menos, mediciones por triplicado, y se calculó el porcentaje de inhibición debido a la presencia del compuesto de ensayo en relación con el compuesto control libre. Se determinó la concentración del compuesto que produjo el 50% de inhibición del AChE (IC₅₀). Los resultados se muestran en la tabla 2.

Inhibición de la butirilcolinesterasa (BuChE) (de suero humano)

Se evaluó la actividad inhibitoria de la BuChE a 30°C por el método colorimétrico descrito por Ellman [G.L. Ellman; K. D. Courtney; B. Andres; R.M. Featherstone, *Biochem. Pharmacol.* 1961, 7, 88-95]. La solución del ensayo consistió en 0,01 unidades de BuChE de suero humano, tampón de fosfato sódico 0,1 M de pH 8, 0,3 mM de

ES 2 279 143 T3

5,5'-ditiobis (ácido 2-nitrobenzoico) (DTNB, reactivo de Ellman), y yoduro de butiriltiocolina 0,5 mM como sustrato de la reacción enzimática. Se determinó la actividad de la enzima por medición de la absorbancia a 405 nm durante 5 minutos con un lector de microplacas Digiscan 340T. Se preincubaron los compuestos ensayados con la enzima durante 10 minutos a 30°C. Se calculó la velocidad de reacción con, al menos, mediciones por triplicado. La IC₅₀ se definió como la concentración de cada compuesto que reduce un 50% la actividad enzimática con respecto a la actividad sin inhibidores. Los resultados se muestran en la tabla 2.

Medición de la toxicidad

Se ensayó el efecto citotóxico de las moléculas en la línea celular de neuroblastoma humano SH-SY5Y. Estas células se cultivaron en placas de 96 pocillos en un medio esencial mínimo, medio F12 de Han, suplementado con suero de bovino fetal al 10%, glutamina al 1% y penicilina al 1%/estreptomycinina, y se hizo crecer en incubador humidificado de CO₂ al 5% a 37°C.

Las células se colocaron en placas a 10⁴ células por cada pocillo, al menos, 48 horas antes de la medición de la toxicidad. Las células se expusieron durante 24 horas a los compuestos a concentraciones diferentes (de entre 10⁻⁵ a 10⁻⁹), la valoración cuantitativa de la muerte celular se hizo por medición de la enzima intracelular lactato dehidrogenasa (LDH) (kit de detección de la citotoxicidad, Roche). Se evaluó la cantidad de LDH en un lector de microplacas Anthos 2010, a 492 y 620 nm. Se tomaron controles como una viabilidad del 100%. Los resultados se muestran en la tabla 2.

Competición del propidio

El propidio muestra un incremento en la fluorescencia en la unión al sitio periférico del AChE, haciendo de él una sonda útil para la unión del ligando competitivo a la enzima.

Se midió la fluorescencia en un lector de placa Optima Fluostar (BMG). Las mediciones se llevaron a cabo en un volumen de solución de 100 µl, en placas de 96 pocillos. El tampón utilizado fue 1 mM Tris/HCl, pH 8,0. Se incubó 10 M de AChE, al menos 6 horas, con las moléculas a diferentes concentraciones. Se añadió 20 µM de yoduro de propidio antes de la medición de fluorescencia. La longitud de onda de excitación fue de 485 nm, y la de emisión, 620 nm. Los resultados se muestran en la tabla 2.

Efectos de los canales de calcio

Hemos estudiado si estos compuestos son capaces de bloquear los canales de calcio. Se estimuló la entrada de calcio en las células SH-SY5Y con 60 mM de K⁺ en placas de 96 pocillos. Se colocaron las células en placas a 5 x 10⁴ para cada pocillo, al menos, 48 horas antes del experimento. Para la medición del calcio intracelular, se lavó el SH-SY5Y con tampón de Krebs/HEPES, de pH 7,4, y las células se cargaron con el tinte del indicador de calcio Fluo-4 (molecular Probes) durante 40 min a 37°C seguido por 15 min después de la incubación a temperatura ambiente. Se midió el calcio intracelular de forma fluorométrica en un lector de placa Optima de Fluostar (BMG), con un grupo de longitudes de onda de excitación a 485 nm y emisión a 520 nm. Los compuestos ensayados se preincubaron con las células durante 10 minutos antes de la despolarización con K⁺. Los resultados se muestran en la tabla 2.

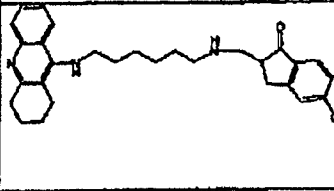
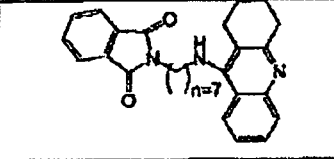
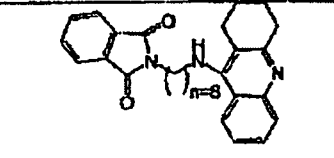
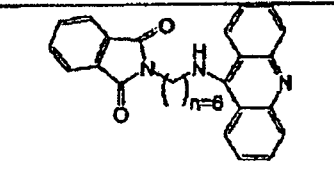
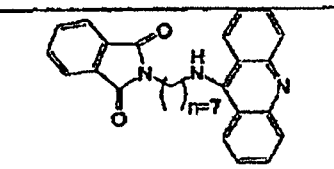
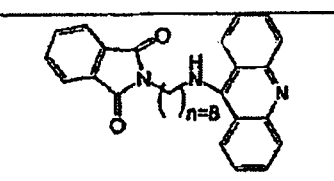
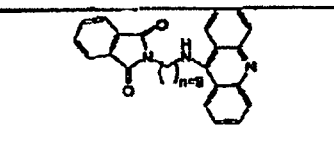
Actividad antioxidante

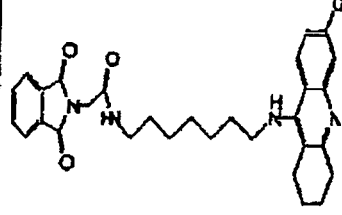
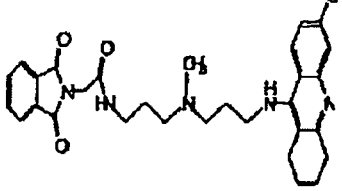
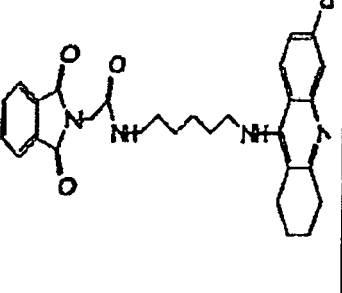
Con el fin de evaluar si estos compuestos tenían propiedades antioxidantes se expusieron células SH-SY5Y 24 horas a 100 M de H₂O₂, previamente estas células se pre-trataron durante 1 hora con las moléculas a diferentes concentraciones (entre 10⁻⁵ y 10⁻⁹). Se evaluó la actividad antioxidante midiendo la viabilidad celular, utilizando el ensayo de LDH. Se cultivaron las células SH-SY5Y en placas de 96 pocillos como en los experimentos de toxicidad. Los resultados se muestran en la tabla 2.

Efectos en la toxicidad del β-amiloide

Hemos ensayado si algunos de estas moléculas interfieren con la toxicidad del péptido amiloide. Se cultivaron las células SH-SY5Y en placas de 96 pocillos como en los experimentos de toxicidad. Las células se pre-trataron durante 1 hora con los compuestos a diferentes concentraciones (entre 10⁻⁵ y 10⁻⁹), se indujo inmediatamente la muerte neuronal añadiendo el péptido sintético β-amiloide, fragmento 25-35 (A₂₅₋₃₅) a 200 µM. Se valoró la viabilidad de las células en las últimas 24 horas con el ensayo de LDH; los resultados están descritos en relación a los pocillos no tratados. Los resultados se muestran en la tabla 2.

TABLA 2

Comp no.	Estructura	IC ₅₀ AChE (nM)	IC ₅₀ BuChE (nM)	Toxicidad (μM)
3		500	100	10
4		3000	10	>100
5		90	30	5
6		900	8	>100
7		1500	700	>100
8		1000	1000	100
9		2	90	>100

10		20	650	>100
11		3	75	>100
12		10	200	>100

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

ES 2 279 143 T3

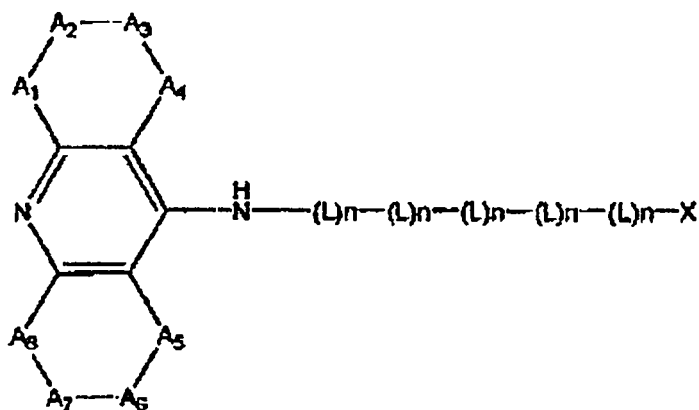
Comp no	Toxicidad (μM)	Competición del Propidio (μM)	Canales de Calcio Bloqueo (μM)	Actividad antioxidante (μM)	Inhibición de toxicidad $\text{A}\beta_{(25-35)}$ (μM)
3	10	>100	NO	NO	
4	>100	10	NO	NO	
5	5	>100	NO	NO	
6	>100	10	NO	NO	
7	>100	100	10	NO	1
8	100	>100	NO	NO	
9	>100	1	NO	NO	
10	≥ 100	10	NO	NO	
11	>100	10	NO	NO	

12	>100	100	NO	NO	
----	------	-----	----	----	--

REIVINDICACIONES

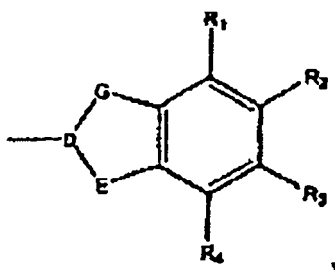
1. Un compuesto representado por la fórmula general (I)

Fórmula I



en donde:

X es el siguiente radical



L está seleccionado de forma independiente entre -C(R)(R'')-, -CO-, -O- o -NR'-

n es cero, uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez

R y R'' están seleccionados de forma independiente seleccionados entre hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, halo, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, nitro y alquiltio

D está seleccionado de forma independiente entre -C(R₉)-, =C-, o -N-

A₁, A₂, A₃, A₄, A₅, A₇, A₈, E y G están seleccionados de forma independiente entre -CO-, -C(R₁₀)(R₁₁)-, =C(R₁₀)-, -N(R₁₂)-, =N-, -O-, -S(O)_t-

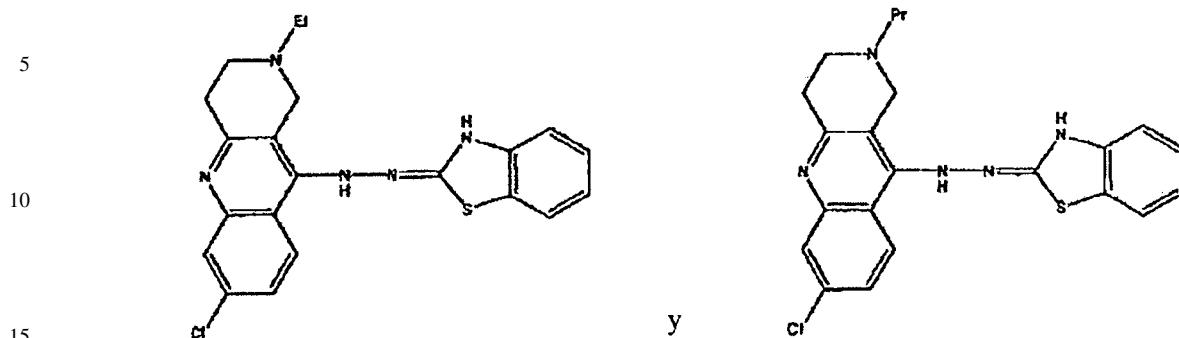
R₁, R₂, R₃, R₄, R₉, R₁₀ y R₁₁ están seleccionados de forma independiente entre hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, alquiltio, cicloalquilo, haloalquilo, halo, arilo, -(Z)_n-, arilo, heteroarilo, -O(R₇)-, -C(O)R₇-, -C(O)OR₇-, -S(O)_t-, ciano, nitro y mercapto, arilo sustituido por alquilo, alcoxi, hidroxilo, halo, haloalquilo, nitro o alquiltio; y heteroarilo sustituido por alquilo, alcoxi, hidroxilo, halo, haloalquilo, nitro o alquiltio

R₁₂ está seleccionado de forma independiente entre hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, arilo sustituido por alquilo, alcoxi, hidroxilo, halo, haloalquilo, o alquiltio; y heteroarilo sustituido por alquilo, alcoxi, hidroxilo, halo, haloalquilo, nitro o alquiltio. Z está seleccionado de forma independiente entre -C(R₇)(R₈)-, -C(O)-, -O-, -C(=NR₇)-, -S(O)_t-, N(R₇)-

R₇ y R₈ están seleccionados de forma independiente entre hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, cicloalquilo, haloalquilo, halo, arilo, heteroarilo, ciano, nitro, mercapto, arilo sustituido por alquilo, alcoxi, hidroxilo, halo, haloalquilo, nitro o alquiltio; y heteroarilo sustituido por alquilo, alcoxi, hidroxilo, halo, haloalquilo, nitro o alquiltio

t es cero, uno o dos,

con la exclusión de los siguientes dos compuestos:



2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde D es -CH-, =C- o -N;
- 20 3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en donde E es -CO-, -CH₂-, =CH-, =N-, -O- o -S-.
4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde G es -CO-, -CH₂-, =CH- o =N-.
- 25 5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R₁ a R₄ son hidrógeno.
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X está seleccionado entre ftalimidilo, (1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilo), indol-2-ilo, 1-indanon-2-ilo, benzimidazol-2-ilo, indandion-2-ilo, indazol-2-ilo, benzofuran-2-ilo, benzotiofen-2-ilo, o benzotriazol-2-ilo.
- 30 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde X es ftalimidil (1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilo) y la parte cíclica de fórmula I representa 9-acridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-acridin-9-ilo o 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-acridin-9-ilo.
- 35 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es:
- 2-[6-(acridin-9-ilamino)-hexil]-isoindol-1,3-diona (6),
 - 2-[7-(acridin-9-ilamino)-heptil]-isoindol-1,3-diona (7),
 - 40 - 2-[8-(acridin-9-ilamino)-octil]-isoindol-1,3-diona (8),
 - 2-[9-(acridin-9-ilamino)-nonil]-isoindol-1,3-diona (9),
 - 45 - N-[7-(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-acridin-9-ilamino)-heptil]-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetamida (10),
 - N-[3-{[3-(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-acridin-9-ilamino)-propil]-metil-amino}-propil]-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetamida (11),
 - 50 - N-[6-(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-acridin-9-ilamino)-hexil]-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetamida (12),
 - 2-[6-(1,2,3,4-tetrahidro-acridin-9-ilamino)-hexilamino]-indan-1,3-diona (3),
 - 55 - 2-[7-(1,2,3,4-tetrahidro-acridin-9-ilamino)-heptil]-isoindol-1,3-diona (4), o
 - 2-[8-(1,2,3,4-tetrahidro-acridin-9-ilamino)-octil]-isoindol-1,3-diona (5).
- 60 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde X es 1-indanon-2-ilo y la parte cíclica de fórmula i representa 1,2,3,4-tetrahidro-acridin-9-ilo.
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 que es:
- 65 - 5,6-dimetoxi-2-[[7-(1,2,3,4-tetrahidro-acridin-9-ilamino)-heptilamino]-metil]indan-1-ona (1), o
 - 5,6-dimetoxi-2-[[6-(1,2,3,4-tetrahidro-acridin-9-ilamino)-hexilamino]-metil]indan-1-ona (2).

ES 2 279 143 T3

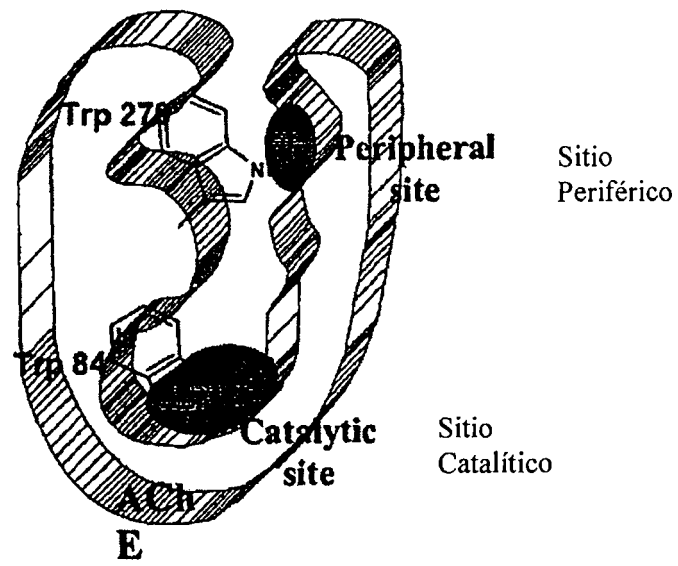
11. Una formulación farmacéutica que contiene como ingrediente activo un compuesto tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso como un medicamento.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso en el tratamiento de trastornos del conocimiento tales como demencia senil, demencia cerebrovascular, alteración leve del conocimiento, trastornos del déficit de atención, y/o enfermedad de demencia neurodegenerativa con agregaciones de proteínas aberrantes como especialmente la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, ALS, o enfermedades de prión, tal como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o la enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinher.

14. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para la preparación de un medicamento.

15. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los trastornos del conocimiento tales como demencia senil, demencia cerebrovascular, alteración leve del conocimiento, trastornos del déficit de atención, y/o enfermedad de demencia neurodegenerativa con agregaciones de proteínas aberrantes como especialmente la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, ALS, o enfermedades de prión, tal como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o la enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinher.



Figura