

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 924 575**

21 Número de solicitud: 202130259

51 Int. Cl.:

C07D 487/02 (2006.01)

A61K 31/675 (2006.01)

A61K 31/655 (2006.01)

A61K 31/498 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

25.03.2021

43 Fecha de publicación de la solicitud:

07.10.2022

71 Solicitantes:

**CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES
CIENTÍFICAS (CSIC) (34.0%)
C/ Serrano, nº 117
28006 Madrid (Madrid) ES;
FUNDACIÓN DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA
DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PRINCESA
(33.0%) y
FUNDACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN
BIOMÉDICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO
RAMÓN Y CAJAL (33.0%)**

72 Inventor/es:

**MARCO CONTELLES, José Luis;
ALCÁZAR GONZÁLEZ, Alberto;
EGEA MÁIQUEZ, Javier y
PALOMINO ANTOLÍN, Alejandra**

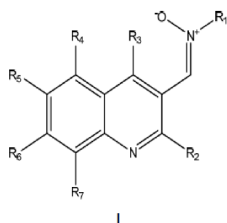
74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

54 Título: **DERIVADOS DE QUINOLILNITRONAS PARA SU USO EN LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE LA ISQUEMIA CEREBRAL, ICTUS ISQUÉMICO Y ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS**

57 Resumen:

Derivados de quinolilnitronas para su uso en la prevención y el tratamiento de la isquemia cerebral, ictus isquémico y enfermedades neurodegenerativas. Derivados de quinolilnitronas de fórmula I, donde el significado de los sustituyentes es el descrito en la descripción, útiles para el tratamiento y/o prevención de la isquemia cerebral, ictus isquémico y enfermedades neurodegenerativas.



ES 2 924 575 A1

DESCRIPCIÓN**Derivados de quinolilnitronas para su uso en la prevención y el tratamiento de la isquemia cerebral, ictus isquémico y enfermedades neurodegenerativas**

5

La presente invención se refiere a nuevos derivados de quinolilnitronas de fórmula I, así como a su procedimiento de preparación, a las composiciones farmacéuticas de los mismos y a su uso como medicamento, particularmente para el tratamiento y/o prevención de la isquemia cerebral, ictus isquémico y enfermedades neurodegenerativas.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El desarrollo de agentes atrapadores y bloqueantes de radicales libres oxigenados (RLO) es un área de investigación de interés para su uso en el tratamiento de enfermedades asociadas al sistema nervioso central (SCN), tales como la isquemia cerebral, ictus isquémico y las enfermedades neurodegenerativas.

15

En la bibliografía se ha descrito el uso de derivados de nitrona para el tratamiento de estas enfermedades (Floyd, R. A.; Kopke, R. D. Choi, C. H.; Foster, S. B.; Doblas, S.; Towner, R. A. Nitrones as therapeutics. *Free Radic. Biol. Med.* 2008, 45, 1361-1374). Así, la (Z)- α -fenil-N-*tert*-butilnitrona inhibe la oxidación de las lipoproteínas (Kalyanaraman, B.; Joseph, J.; Parthasarathy, S. The spin trap, α -phenyl N-*tert*-butyl nitron, inhibits the oxidative modification of low density lipoprotein *FEBS Lett.* 1991, 280, 17-20), reduce el daño oxidativo en eritrocitos, la peroxidación de lípidos debido a fenilhidracina (Hill, H. A.; Thornalley, P. J. The effect of spin traps on phenylhydrazine-induced haemolysis. *Biochim. Biophys. Acta* 1983, 762, 44-51), y protege a ratas de la isquemia, y de la toxicidad del MPTP (Margaill, I.; Plotkine, M.; Lerouet, D. Antioxidant strategies in the treatment of stroke. *Free. Radic. Biol. Med.* 2005, 39, 429-443).

20

25

30

La nitrona NXY-059 (Kuroda, S.; Tsuchidate, R.; Smith, M. L.; Maples, K. R.; Siesjo, B. K. Neuroprotective effects of a novel nitron, NXY-059, after transient focal cerebral ischemia in the rat. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1999, 19, 778-787), se ha descrito como atrapador de RLO con capacidad neuroprotectora, pero no ha resultado eficaz en

35

los ensayos clínicos que se han llevado a cabo hasta la fecha (Macleod, M. R.; van der Worp, H. B.; Sena, E. S.; Howells, D. W.; Dirnagl, U.; Donnan, G. A. Evidence for the efficacy of NXY-059 in experimental focal cerebral ischaemia by study quality. *Stroke* 2008, 39, 2824-2829).

5

Recientemente se ha identificado el compuesto QN23 como una quinolilnitrona con un potente perfil antioxidante y neuroprotector (M. Chioua, E. Martínez-Alonso, R. Gonzalo-Gobernado, M. I. Ayuso, A. Escobar-Peso, L. Infantes, D. Hadjipavlou-Litina, J. J. Montoya, J. Montaner, A. Alcázar, J. Marco-Contelles, New quinolylnitrones for stroke therapy: Antioxidant and neuroprotective (Z)-N-t-butyl-1-(2-chloro-6-methoxyquinolin-3-yl)methanimine oxide as a new lead compound for ischemic stroke treatment, *J. Med. Chem.* 2019, 62, 2184-2201) demostrando que esta nitrona induce, en cultivos neuronales primarios, viabilidad celular a largo plazo, después de 5 d de reoxigenación, tras privación de oxígeno y glucosa, y reduce significativamente los niveles de RLO y la peroxidación lipídica. Es más, el tratamiento con la quinolilnitrona QN23 de los animales reperfundidos tras una isquemia global o focal transitoria, a las dosis a las que se observa neuroprotección en los estudios *in vitro*, significativamente disminuye la muerte neuronal y la inducción de apoptosis, reduce el tamaño del volumen de infarto, y mejora los déficits neurológicos después de 48 h o 5 d de reoxigenación tras las isquemias experimentales *in vivo*.

20

Entre las enfermedades neurodegenerativas, la enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma y causa más común de pérdida de memoria y otros defectos cognitivos, tales como la desorientación, depresión, incapacidad para realizar las tareas más comunes y cotidianas de la vida diaria, síntomas típicos que se diagnostican en los ancianos y miembros de la tercera edad (Querfurth, H. W.; LaFerla, F. M. N. *Engl. J. Med.* 2010, 362, 329–344).

25

La inhibición de las enzimas monoamino oxidasas (MAO) es una interesante diana farmacológica para el diseño de nuevos fármacos para el tratamiento de la EA y otras enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Parkinson, dado que durante la reacción de desaminación de las aminas neurotransmisoras, como adrenalina, dopamina y serotonina, catalizada por las MAOs, se genera peróxido de hidrógeno, que es una fuente de RLO, agentes responsables del estrés oxidativo (Alper, G. et al. *Eur. Nueropsychopharmacol.* 1999, 9, 247-252).

35

Otra interesante estrategia conocida y planteada para el diseño de nuevos fármacos para el tratamiento de la EA es la búsqueda e identificación de antagonistas del receptor de histamina H3 (H3R). H3R se expresa predominantemente en el sistema nervioso central (SNC), donde funciona como auto-receptor, modulando la liberación de histamina, y como hetero-receptor, regulando la liberación de otros neurotransmisores. Es por ello que los antagonistas de H3R son potenciales agentes terapéuticos para el tratamiento de déficits cognitivos asociados con diversas patologías, entre las que se encuentra la EA (Łazewska, D.; Kiec-Kononowicz, K. *Expert Opin. Ther. Patents* 2014, 24, 89-111).

Dado que H3R está implicado en la regulación central de los niveles de histamina (Walter, M.; Stark, H. *Front. Biosci. Schol. Ed.* 2012, 4, 461-488), y otros neurotransmisores (serotonina, dopamina y norepinefrina) (Ellenbroek, B. A.; Ghiabi, B. *Trends in Neurosciences* 2014, 37, 191-199), está considerado como una herramienta farmacológica de primer orden para el desarrollo de fármacos para las enfermedades del SNC, como es el caso del antagonista H3R pitolisant (WAKIX®), aprobado en 2016 por la *Agencia Europea del Medicamento* para el tratamiento de la narcolepsia, y en desarrollo para el tratamiento del sueño y otros desórdenes cognitivos (Schlicker, E.; Kathmann, N. In *The Histamine H3 Receptor*; Leurs, R., Timmerman, H., Eds.; A target for new drugs; Elsevier Science B.V., 1998; pp 13–26).

Aunque se conocen compuestos que se presentan como antagonistas de H3R e inhibidores de AChE (Petroianu G, Arafat K, Sasse BC, Stark H. *Pharmazie* 2006, 61, 179-182), o antagonistas de H3R e inhibidores de la agregación de A β , quelantes de metales y atrapadores de RLO (Sheng, R. et al. *ACS Chem. Neurosci.* 2016, 7, 69-81), lo que es absolutamente novedoso y original y hasta ahora no descrito en la literatura, y será el objeto de la presente solicitud de patente, son las moléculas multidiana (León, R.; García, A. G.; Marco-Contelles, J. *Med. Res. Rev.* 2013, 33, 139–189) del tipo tripotente capaces de modular el receptor H3R, mostrando capacidad para inhibir las MAO y ChEs, con capacidad antioxidante, lo que constituye una original aproximación terapéutica para el desarrollo de moléculas para el potencial tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como la EA, EP, isquemia cerebral, esclerosis lateral amiotrófica, narcolepsia y alteraciones y trastornos del sueño.

El receptor sigma 1 (S1R) es una clase única de proteína que influye y participa en un gran número de eventos biológicos, que incluyen la señalización de Ca^{2+} en el retículo endoplasmático (RE), controlando los niveles de iones K^+ , Ca^{2+} , Cl^- , y Na^+ en las membranas del plasma y manteniendo los intercambios y flujos de iones en el RE
5 mitocondrial, y modulando factores de transcripción (Nguyen, L.; Lucke-Wold, B. P.; Mookerjee, S. A.; Cavendish, J. Z.; Robson, M. J.; Scandinaro, A. L.; Matsumoto, R. R. Role of sigma-1 receptors in neurodegenerative diseases. *J. Pharmacol. Sci.* 2015, 127, 17–29). Es bien conocida la influencia de los S1R en los procesos de aprendizaje y memoria, y el efecto de los agonistas de S1R como agentes anti-amnésicos en una gran
10 variedad de modelos farmacológicos o patológicos, posiblemente debido al hecho de que la actividad de los S1R aumenta las sinapsis glutamitérgica, colinérgicas y los efectos de los factores de crecimiento, que juegan un papel clave en la memoria (Maurice T, Gogvadze N. Role of σ 1 receptors in learning and memory and Alzheimer's disease-type dementia. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017, 964, 213-233). No es sorprendente
15 pues que en las últimas décadas se hayan identificado un gran número de ligandos agonistas con afinidad por S1R (Sguazzini, E.; Schmidt, H. R.; Iyer, K. A.; Kruse, A. C.; Dukat, M. Reevaluation of fenpropimorph as a σ 1 receptor ligand: structure-affinity relationship studies at human 1 receptors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2017, 27, 2912–2919), entre ellos, donepezilo, pero sin una clara y definitiva relación estructura-
20 actividad.

El derivado Contilisant (J. Marco-Contelles et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 12765–12769; *J. Med. Chem.* 2018, 61, 6937-6943) se ha descrito como un agente neuroprotector, no tóxico, antioxidante, y permeable a la barrera hematoencefálica, y
25 que muestra valores *in vitro* muy satisfactorios en las dianas biológicas mencionadas y seleccionadas (hAChE, IC_{50} = 0,53 μM ; hBuChE, IC_{50} = 1,69 μM ; hMAO A, IC_{50} = 0,145 μM ; hMAO B, IC_{50} = 0,078 μM ; hH3R, K_i = 10,8 nM). Contilisant es capaz además de restaurar el deterioro de la capacidad cognitiva inducida por LPS *in vivo* en un test tipo NOR, un modelo animal de la EA aceptado y reconocido. Contilisant muestra una fuerte
30 y selectiva afinidad por S1R como agonista, en el rango nanomolar. Finalmente, Contilisant recupera muy significativamente el deterioro de la capacidad cognitiva inducida por $\text{A}\beta_{1-42}$ en el “radial maze” test, otro modelo animal *in vivo* de la EA, comparando muy favorablemente con donepezilo.

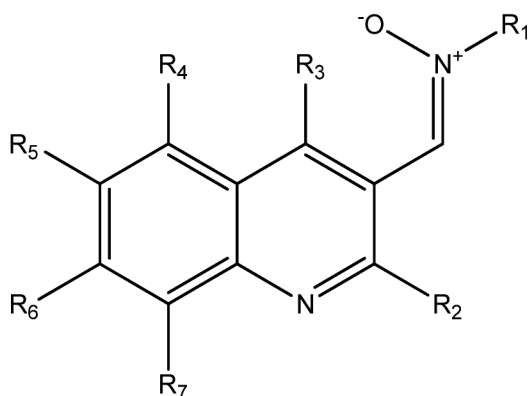
35 Así pues, sería deseable disponer de nuevos fármacos con capacidad antioxidante y

neuroprotectora que combinen la inhibición de las enzimas monoamino oxidasas y colinesterasas y la interacción con los receptores de histamina H3 y sigma 1 para el tratamiento unificado e integral de enfermedades del sistema nervioso central tales como la isquemia cerebral, ictus isquémico y las enfermedades neurodegenerativas.

5

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En un primer aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I:



10

I

donde:

R₁ representa un grupo -C₁₋₄ alquilo, fenilo o bencilo;

cada R₂ a R₇ independientemente representa -H, halógeno, -OR₈ o -NHR₈;

cada R₈ independientemente representa -H o -C₁₋₄ alquilo, y el grupo -C₁₋₄ alquilo está
15 opcionalmente sustituido por uno o más grupos R₉;

cada R₉ independientemente representa, halógeno, -OH, -OC₁₋₄ alquilo, -NH₂, -NH(C₁₋₄
alquilo) o Cy₁; y

Cy₁ representa un anillo de 5 a 8 miembros, saturado, parcialmente insaturado o
aromático, que contiene opcionalmente entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados de N,

20 O, Se y S, Cy₁ puede unirse al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C o N disponible, y Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R₁₀;

cada R₁₀ independientemente representa -C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido por uno
o más R₁₁; y

cada R₁₁ independientemente representa -C₂₋₄ alquínilo,

25 con la condición de que al menos dos grupos R₂ a R₇ no son -H.

En otra realización la invención se refiere al compuesto de fórmula I tal y como se ha
definido anteriormente, donde R₉ es Cy₁.

En otra realización la invención se refiere al compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde Cy_1 representa un anillo de 5 o 6 miembros, saturado, parcialmente insaturado o aromático, que contiene opcionalmente entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S, Cy_1 puede unirse al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C o N disponible, y Cy_1 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R_{10} .

En otra realización la invención se refiere al compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde Cy_1 representa un anillo de 5 o 6 miembros, saturado, parcialmente insaturado o aromático, que contiene opcionalmente 1 o 2 átomos de N, Cy_1 puede unirse al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C o N disponible, y Cy_1 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R_{10} .

En otra realización la invención se refiere al compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde Cy_1 representa un anillo de 5 o 6 miembros, saturado, que contiene opcionalmente 1 o 2 átomos de N, Cy_1 puede unirse al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C o N disponible, y Cy_1 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R_{10} .

En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde R_1 representa un grupo *tert*-butilo o bencilo.

En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde cada R_2 a R_7 independientemente representa -H, halógeno o $-OR_8$.

En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde R_5 representa un grupo $-OR_8$.

En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

R_1 representa un grupo *tert*-butilo o bencilo; y

cada R_2 a R_7 independientemente representa -H, halógeno o $-OR_8$.

En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula I tal y como se ha

definido anteriormente, donde R₃, R₄, R₆ y R₇ representan -H.

En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

- 5 R₁ representa un grupo *tert*-butilo o bencilo; y
R₃, R₄, R₆ y R₇ representan -H.

En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

- 10 R₁ representa un grupo *tert*-butilo o bencilo;
R₅ representa OR₈; y
R₃, R₄, R₆ y R₇ representan -H.

En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde R₂ representa halógeno o -OR₈.

15

En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde R₂ y/o R₅ independientemente representan halógeno, preferiblemente cloro, o -OR₈.

20

En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

R₂ representa halógeno, preferiblemente cloro, o -OR₈; y
R₅ representa -OR₈.

25

En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

R₁ representa un grupo *tert*-butilo o bencilo; y
R₂ representa halógeno o -OR₈.

30

En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

R₁ representa un grupo *tert*-butilo o bencilo;
R₂ representa halógeno, preferiblemente cloro, o -OR₈;

- 35 R₅ representa OR₈; y

R₃, R₄, R₆ y R₇ representan -H.

En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

- 5 R₁ representa un grupo *tert*-butilo o bencilo;
R₂ representa halógeno, preferiblemente cloro, o -OR₈; y
R₃, R₄, R₆ y R₇ representan -H.

- 10 En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde R₂ representa cloro.

En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

- 15 R₁ representa un grupo *tert*-butilo o bencilo; y
R₂ representa halógeno, y preferiblemente cloro.

En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

- 20 R₁ representa un grupo *tert*-butilo o bencilo;
R₂ representa halógeno, y preferiblemente cloro;
R₅ representa OR₈; y
R₃, R₄, R₆ y R₇ representan -H.

- 25 En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

R₁ representa un grupo *tert*-butilo o bencilo;
R₂ representa halógeno, y preferiblemente cloro; y
R₃, R₄, R₆ y R₇ representan -H.

- 30 En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde R₂ representa -OR₈.

- 35 En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde R₈ representa -C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R₉, y preferiblemente donde R₈ representa -C₁₋₄ alquilo sustituido por

uno grupo R₉.

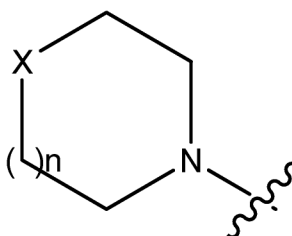
En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

- 5 R₁ representa un grupo *tert*-butilo o bencilo;
 R₂ representa -OR₈; y
 R₈ representa -C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R₉, y preferiblemente donde R₈ representa -C₁₋₄ alquilo sustituido por uno grupo R₉.
- 10 En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde R₉ representa Cy₁.

En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde Cy₁ representa un anillo de 6 miembros, saturado, que
 15 contiene 1 o 2 átomos de N y está opcionalmente sustituido por un grupo R₁₀.

En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

- R₁ representa un grupo *tert*-butilo o bencilo;
 20 R₂ representa -OR₈;
 R₈ representa -C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R₉, y preferiblemente donde R₈ representa -C₁₋₄ alquilo sustituido por uno grupo R₉; y
 R₉ representa Cy₁.
- 25 En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde Cy₁ representa un grupo de fórmula II:



II

donde:

- 30 X representa CH₂, O, S, Se o NR₁₀, preferiblemente CH₂, O, S o NR₁₀, y más preferiblemente CH₂ o NR₁₀;

R₁₀ representa -C₁₋₄ alquilo sustituido por un grupo R₁₁;

R₁₁ representa -C₂₋₄ alquilo; y

n representa un número entero de entre 0 y 3, preferiblemente n es 0 o 1, y más preferiblemente n es 1.

5

En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

R₁ representa un grupo *tert*-butilo o bencilo;

R₂ representa -OR₈;

10 R₈ representa -C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R₉, y preferiblemente donde R₈ representa -C₁₋₄ alquilo sustituido por un grupo R₉;

R₉ representa Cy₁; y

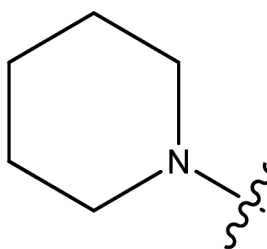
Cy₁ representa un grupo de fórmula II tal y como se ha definido anteriormente.

15 En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde m representa 3.

En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde n representa 1.

20

En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde Cy₁ es un grupo de fórmula III:



III.

25

En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

R₁ representa un grupo *tert*-butilo o bencilo;

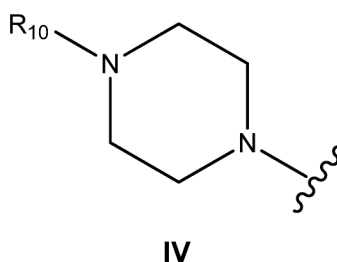
R₂ representa -OR₈;

30 R₈ representa -C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R₉, y preferiblemente donde R₈ representa -C₁₋₄ alquilo sustituido por un grupo R₉;

R₉ representa Cy₁; y

Cy₁ representa un grupo de fórmula III tal y como se ha definido anteriormente.

5 En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde Cy₁ es un grupo de fórmula IV:



donde:

R₁₀ representa -C₁₋₄ alquilo sustituido por un grupo R₁₁; y

10 R₁₁ representa -C₂₋₄ alquínilo.

En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

R₁ representa un grupo *tert*-butilo o bencilo;

15 R₂ representa -OR₈;

R₈ representa -C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R₉, y preferiblemente donde R₈ representa -C₁₋₄ alquilo sustituido por un grupo R₉;

R₉ representa Cy₁; y

Cy₁ representa un grupo de fórmula IV tal y como se ha definido anteriormente.

20

En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde R₈ representa metilo.

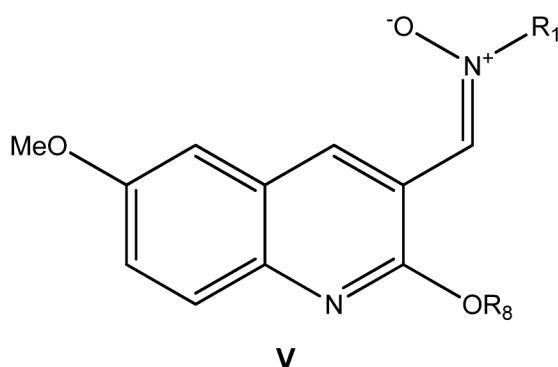
25 En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

R₁ representa un grupo *tert*-butilo o bencilo;

R₂ representa -OR₈; y

R₈ representa metilo.

30 En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, que es un compuesto de fórmula V:



donde:

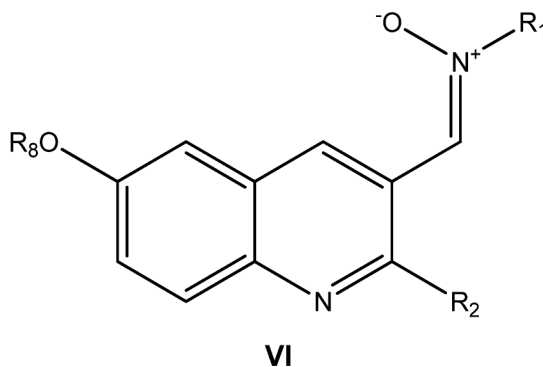
R₁ representa un grupo *tert*-butilo o bencilo;

5 R₈ representa -C₁₋₄ alquilo sustituido por un grupo R₉; y

R₉ representa Cy₁, preferiblemente donde Cy₁ representa un anillo de 6 miembros, saturado, que contiene 1 o 2 átomos de N y está opcionalmente sustituido por un grupo R₁₀, y más preferiblemente donde Cy₁ representa un grupo de fórmula II tal y como se ha definido anteriormente.

10

En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, que es un compuesto de fórmula VI:



15 donde:

R₁ representa un grupo *tert*-butilo o bencilo;

R₂ representa -OR₈;

R₈ representa -C₁₋₄ alquilo sustituido por un grupo R₉; y

20 R₉ representa Cy₁, preferiblemente donde Cy₁ representa un anillo de 6 miembros, saturado, que contiene 1 o 2 átomos de N y está opcionalmente sustituido por un grupo R₁₀, y más preferiblemente donde Cy₁ representa un grupo de fórmula II tal y como se ha definido anteriormente.

En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula I tal y como se ha

definido anteriormente, seleccionado de:

Óxido de (Z)-N-bencil-1-(2-cloro-6-(3-(piperidin-1-il)propoxi)quinolin-3-il)metanimina (JMA11A);

5 Óxido de (Z)-N-tert-butil-1-(2-cloro-6-(3-(piperidin-1-il)propoxi)quinolin-3-il)metanimina (JMA12A);

Óxido de (Z)-N-bencil-1-(6-metoxi-2-(3-(piperidin-1-il)propoxi)quinolin-3-yl)metanimina (JMA98C);

Óxido de (Z)-N-tert-butil-1-(6-metoxi-2-(3-(piperidin-1-il)propoxi)quinolin-3-il)metanimina (JMA101A);

10 Óxido de (Z)-N-bencil-1-(6-metoxi-2-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperacin-1-il)propoxi)quinolin-3-il)metanimina (DDI88);

Óxido de (Z)-N-tert-butil-1-(6-metoxi-2-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperacin-1-il)propoxi)quinolin-3-il)metanimina (DDI89);

15 Óxido de (Z)-N-bencil-1-(2-cloro-6-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperacin-1-il)propoxi)quinolin-3-il)metanimina (MC902F3); y

Óxido de (Z)-N-tert-butil-1-(2-cloro-6-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperacin-1-il)propoxi)quinolin-3-il)metanimina (MC903F3)

20 Los compuestos de fórmula I de la presente invención y las sales y solvatos del mismo son toxicológicamente seguros y, en consecuencia, adecuados como ingredientes farmacológicamente activos en composiciones farmacéuticas.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente y al menos un adyuvante, excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable y/o, en caso apropiado, uno o más compuestos farmacológicamente activos adicionales.

30 La composición farmacéutica de acuerdo con la invención se puede preparar como una forma farmacéutica líquida, semisólida o sólida, por ejemplo en forma de soluciones para inyección, gotas, jugos, jarabes, espráis, suspensiones, tabletas, parches, cápsulas, apósitos, supositorios, ungüentos, cremas, lociones, geles, emulsiones, aerosoles o en forma multiparticulada, por ejemplo en forma de píldoras o gránulos, en caso apropiado comprimida en pastillas, decantada en cápsulas o suspendida en un líquido, y ser administrada como tal.

35

Los adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden ser utilizados en dichas composiciones son los adyuvantes y vehículos conocidos por los técnicos en la materia y utilizados habitualmente en la elaboración de composiciones terapéuticas, que se pueden seleccionar, por ejemplo, entre el grupo consistente en excipientes, materiales de carga, disolventes, diluyentes, sustancias tensioactivas, colorantes, conservantes, disgregantes, agentes de deslizamiento, lubricantes, aromatizantes y aglutinantes.

La selección de los adyuvantes fisiológicamente compatibles y de la cantidad a utilizar de los mismos dependen de la forma de administración de la composición farmacéutica, es decir, vía oral, subcutánea, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal o rectal. Las preparaciones en forma de tabletas, grageas, cápsulas, gránulos, píldoras, gotas, jugos y jarabes son adecuadas preferentemente para la administración vía oral; las soluciones, suspensiones, preparados secos fácilmente reconstituibles y también espráis son adecuados preferentemente para la administración parenteral, tópica y por inhalación. Los compuestos de acuerdo con la invención utilizados en la composición farmacéutica de acuerdo con la invención en un depósito, en una forma disuelta o en un apósito, y en caso apropiado habiendo añadido otros agentes que favorecen la penetración en la piel, son preparados adecuados para administración percutánea. Las formas de preparación administrables vía oral o percutánea también pueden liberar el compuesto respectivo de acuerdo con la invención de forma retardada.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se preparan con ayuda de medios, dispositivos, métodos y procesos convencionales conocidos en la técnica, tal como se describen, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", A. R. Gennaro (Editor), Edición 17, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, en particular en el volumen 8, capítulos 76 a 93.

En otra realización la invención se refiere a la composición farmacéutica definida anteriormente, caracterizada porque está en una forma sólida o en suspensión acuosa, en un diluyente farmacéuticamente aceptable, para la administración vía oral, tópica, rectal o parenteral.

En otra realización la invención se refiere a la composición farmacéutica definida

anteriormente, donde la administración parenteral es subcutánea, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular o intravenosa.

5 En otra realización la invención se refiere a la composición definida anteriormente, caracterizada porque el compuesto de fórmula I está en forma de sal, y preferiblemente donde la sal es de mono-oxalato, bis-oxalato o clorhidrato.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente o a una composición farmacéutica del mismo, para su uso
10 como medicamento.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente o una composición farmacéutica del mismo para la
15 fabricación de un medicamento.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de tratamiento y/o prevención de una enfermedad para un sujeto que lo necesite, especialmente un ser humano, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de un
20 compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente o una composición farmacéutica del mismo.

Particularmente, la invención se refiere a derivados de quinolilnitrona de fórmula I como inhibidores multidiaria de las enzimas monoamino oxidasas A y B, acetilcolinesterasa y
25 butirilcolinesterasa, y moduladores de los receptores de histamina H3 y sigma 1, con capacidad antioxidante y neuroprotectora, así como su aplicación dentro del ámbito de la industria farmacéutica, para la producción de fármacos con el fin de curar, detener o paliar la isquemia cerebral, ictus isquémico y enfermedades del sistema nervioso central y neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de
30 Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, narcolepsia y trastornos y alteraciones del sueño.

Así, otro aspecto de la invención se refiere al compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en el
35 tratamiento y/o prevención de una enfermedad del sistema nervioso central,

preferiblemente donde la enfermedad del sistema nervioso central es isquemia cerebral, ictus isquémico, una demencia cerebrovascular o una enfermedad neurodegenerativa, más preferiblemente donde la enfermedad neurodegenerativa se selecciona de demencia senil, déficit cognitivo leve, desórdenes de déficit de atención, enfermedad neurodegenerativa asociada a agregaciones de proteínas aberrantes, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad priónica, ictus, esclerosis lateral amiotrófica, narcolepsia, y trastornos o alteraciones del sueño, aún más preferiblemente donde la enfermedad neurodegenerativa asociada a agregaciones de proteínas aberrantes se selecciona de la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer, y todavía más preferiblemente donde la enfermedad priónica se selecciona de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y la enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente o a composición farmacéutica del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad del sistema nervioso central, preferiblemente donde la enfermedad del sistema nervioso central es isquemia cerebral, ictus isquémico, una demencia cerebrovascular o una enfermedad neurodegenerativa, más preferiblemente donde la enfermedad neurodegenerativa se selecciona de demencia senil, déficit cognitivo leve, desórdenes de déficit de atención, enfermedad neurodegenerativa asociada a agregaciones de proteínas aberrantes, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad priónica, ictus, esclerosis lateral amiotrófica, narcolepsia, y trastornos o alteraciones del sueño, aún más preferiblemente donde la enfermedad neurodegenerativa asociada a agregaciones de proteínas aberrantes se selecciona de la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer, y todavía más preferiblemente donde la enfermedad priónica se selecciona de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y la enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método de tratamiento y/o prevención de una enfermedad del sistema nervioso central, preferiblemente donde la enfermedad del sistema nervioso central es isquemia cerebral, ictus isquémico, una demencia cerebrovascular o una enfermedad neurodegenerativa, más preferiblemente donde la enfermedad neurodegenerativa se selecciona de demencia senil, déficit cognitivo leve, desórdenes de déficit de atención, enfermedad neurodegenerativa asociada a agregaciones de proteínas aberrantes, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad

priónica, ictus, esclerosis lateral amiotrófica, narcolepsia, y trastornos o alteraciones del sueño, aún más preferiblemente donde la enfermedad neurodegenerativa asociada a agregaciones de proteínas aberrantes se selecciona de la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer, y todavía más preferiblemente donde la enfermedad
5 priónica se selecciona de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y la enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, para un sujeto que lo necesite, especialmente un ser humano, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente o una composición farmacéutica del mismo.

10

Para su aplicación en terapia, los compuestos de fórmula I, sales o isómeros de los mismos se encontrarán, preferentemente, en una forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura, es decir, con un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo los aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y portadores, y
15 no incluyendo material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para el principio activo son preferiblemente superiores al 50%, más preferiblemente superiores al 70%, y todavía más preferiblemente superiores al 90%. En una realización preferida, son superiores al 95% de compuesto de fórmula I.

20

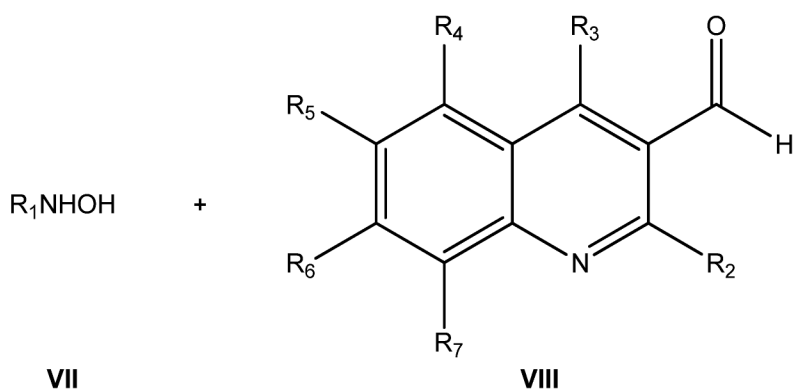
La cantidad de los respectivos compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula general I arriba mostrada a administrar a los pacientes es variable y depende por ejemplo del peso o la edad del paciente y también del tipo de administración, la indicación y la gravedad de la enfermedad. Normalmente se administran entre 0,001 y 100 mg/kg de peso corporal del paciente.

25

En una realización especialmente preferente, los compuestos de la invención se administran en forma de sales mono-oxalato, bis-oxalato o clorhidrato de los correspondientes derivados, en dosis de 6,0 mg/Kg a 10,00 mg/Kg de peso corporal del paciente, en particular en dosis de 6,7 mg/Kg a 9,3 mg/Kg.

30

Otro aspecto de la presente invención se refiere al procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, que comprende hacer reaccionar un clorhidrato de una hidroxilamina de fórmula VII y un carbaldehído de fórmula VIII:



donde los grupos R_1 a R_7 tienen el significado descrito para un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente.

5

A lo largo de la presente invención, el término “ C_{1-4} alquilo”, como grupo o parte de un grupo, se refiere a una cadena hidrocarbonada, lineal o ramificada, de 1 a 4 átomos de carbono e incluye los grupos metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *tert*-butilo y *sec*-butilo.

10

Un grupo “ C_{2-4} alquinilo” significa una cadena alquímica lineal o ramificada que contiene de 2 a 4 átomos de C, y que además contiene uno o dos triples enlaces. Ejemplos incluyen los grupos etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo y 1,3-butadiinilo

15

Un radical “halógeno” significa flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o iodo (I).

Cuando en las definiciones usadas a lo largo de la presente descripción para grupos cíclicos los ejemplos especificados se refieren a un radical de un anillo en términos generales se incluyen todas las posiciones de unión posibles, excepto que en la definición del grupo correspondiente se indique alguna limitación al respecto.

20

La expresión “opcionalmente sustituido por uno o más” significa la posibilidad de un grupo de estar sustituido por uno o más, preferiblemente por 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, más preferiblemente por 1, 2 ó 3 sustituyentes y aún más preferiblemente por 1 ó 2 sustituyentes, siempre que dicho grupo disponga de suficientes posiciones disponibles susceptibles de ser sustituidas. Si están presentes, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y pueden estar situados sobre cualquier posición disponible.

25

A lo largo de la presente descripción, el término "tratamiento" se refiere a eliminar, reducir o disminuir la causa o efectos de una enfermedad. Para los propósitos de esta invención, tratamiento incluye, aunque sin quedar limitados a los mismos, aliviar, 5 disminuir o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad; reducir del grado de enfermedad, estabilizar (es decir, no empeorar) el estado de la enfermedad, retrasar o ralentizar la progresión de la enfermedad, aliviar o mejorar el estado de la enfermedad y remitir (ya sea total o parcial).

10 Tal como se utiliza en la presente invención, el término "prevención" se refiere a prevenir la aparición de la enfermedad que se presente en un paciente que está predispuesto o tiene factores de riesgo, pero que todavía no presenta síntomas de la enfermedad. Prevención también incluye prevenir la reaparición de una enfermedad en un sujeto que previamente ha padecido dicha enfermedad.

15 A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los 20 siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

EJEMPLOS

25 A continuación, se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que pone de manifiesto la efectividad del producto de la invención.

Las siguientes abreviaturas se han utilizado en los ejemplos:

ACN: acetonitrilo

30 AcOEt: acetato de etilo

Bn: bencilo

d: doblete

t. triplete

ta: temperatura ambiente

35 DMSO: dimetilsulfóxido

EtOH: etanol

GC/MS: cromatografía gases/espectrometría de masas

m: multiplete

MeOH: metanol

5 MWI: Irradiación microondas

Ph: fenilo

RMN: resonancia magnética nuclear

TEA: trietilamina

THF: tetrahidrofurano

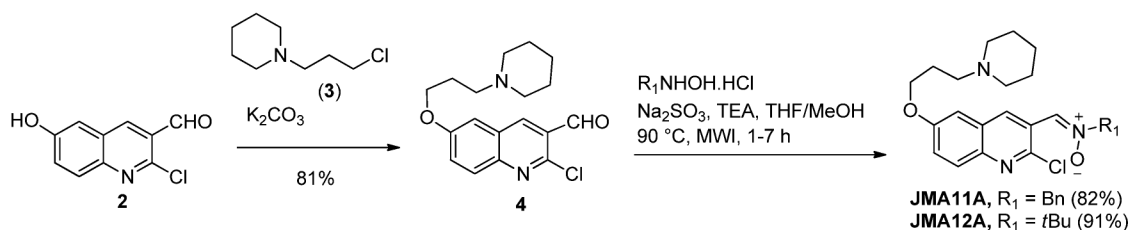
10 TMS: tetrametilsilano

Materiales y Métodos Experimentales

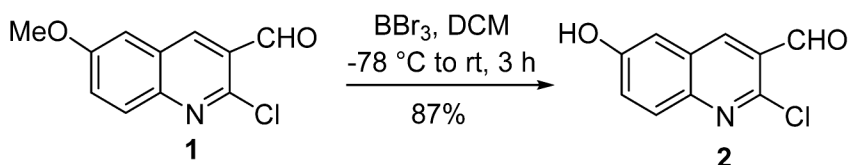
Los puntos de fusión fueron determinados en un equipo Koffler y no están corregidos. Los espectros de ^1H NMR y ^{13}C NMR fueron obtenidos a temperatura ambiente, a 300, 15 400 ó 500 MHz y a 75, 100 o 125 MHz, respectivamente, utilizando CDCl_3 ó DMSO-d_6 como disolventes y los picos de estos disolventes deuterados como referencias internas (CDCl_3 : 7,27 (D), 77,2 (C) ppm; D_2O : 4,60 ppm y DMSO-d_6 : 2,49 (D), 40 (C)). La asignación de los desplazamientos químicos de los compuestos está determinada de acuerdo con los datos obtenidos en experimentos de RMN (^1H , ^{13}C -DEPT, ^1H , ^1H -COSY, 20 gHSQC, gHMBC). Los análisis de espectrometría de masas se llevaron a cabo en un equipo de GC/MS con una fuente de ionización del tipo API-ES. La cromatografía de capa fina se llevó a cabo en placas de silicagel F254 y para su visualización se utilizó luz ultravioleta o los reveladores ninhidrina, anisaldehído y ácido fosfomolibdico- H_2SO_4 . Todas las reacciones se realizaron empleando disolventes secos. Las columnas de 25 cromatografía se llevaron a cabo utilizando silicagel de 0,06 mm (230 mesh).

Procedimiento general para la síntesis de las nitronas.

Una solución del correspondiente carbaldehído (1 mmol), Na_2SO_4 (3 mmol), TEA (2 mmol) y el apropiado clorhidrato de *N*-alquilhidroxilamina (1,5 mmol) en THF/EtOH (5 30 mL, 4:1) se calentó a 90 °C durante 1-7 h, bajo irradiación por microondas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se evaporó y el crudo se purificó por cromatografía en columna, utilizando las mezclas de disolventes indicadas en cada caso.



Ejemplo 1: Síntesis de la quinolinilnitrona JMA11A



5

2-Cloro-6-hidroxiquinolina-3-carbaldehído (2). Una solución 2-cloro-6-metoxiquinolina-3-carbaldehído (**1**) (500 mg, 2,262 mmol) en DCM (14 mL), enfriada a -78 °C, se trató con BBr_3 (7,9 mL, 1M in DCM, 3,5 equiv), y se dejó agitando a la misma temperatura 30 min. A continuación, la mezcla se dejó a temperatura ambiente (ta) y se agitó 3 h más. Entonces se añadió agua (5 mL) cuidadosamente a 0 °C, y la mezcla se extrajo con $\text{AcOEt}/\text{H}_2\text{O}$. Las fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de sal, se secó con MgSO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó en vacío dando el producto **2** (405 mg, 87%), y que mostró datos analíticos y espectroscópicos acordes con los descritos (Patel, . B.; Premlata, K.; Kishor, C. *Catalysis Lett.* **2014**, *144*, 1332-1338).

15

2-Cloro-6-(3-(piperidin-1-il)propoxil)quinolin-3-carbaldehído (4). Una solución de K_2CO_3 (200 mg, 1,449 mmol) en agua (0,5 mL) se añadió a una solución de 1-(3-cloropropil)piperidina (**3**) (100 mg, 0,483 mmol) en CHCl_3 (3 mL). La mezcla se agitó vigorosamente y se calentó a 80 °C por 3 h, y a 40 °C durante 16 h. Transcurrido este tiempo, el disolvente se evaporó y el crudo se purificó por cromatografía en columna (hexano/ AcOEt/MeOH 1:1:1) para dar el compuesto **4** como un sólido blanco (130 mg, 81%): pf 79-81 °C; IR (KBr) λ 1696 cm^{-1} ; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 10,47 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 9,2, 2,7$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 4,08 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,45 (m, 6H), 2,10-1,93 (m, 2H), 1,57 (m, 4H), 1,41 (m, 2H); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 189,8 (CH=O), 158,6 (C Ar), 148,0 (C Ar), 146,1 (C Ar), 139,0 (CH Ar), 130,2 (CH Ar), 128,2 (C Ar), 127,1 (CH Ar), 126,8 (C Ar), 107,6 (CH Ar), 67,4 (CH_2), 56,1 (CH_2), 55,0 (2 CH_2), 26,8 (CH_2), 26,1 (CH_2), 24,6 (CH_2); EM (IE): 332,1 (91) [M^+]. EMAR (ESI_ACN) Calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2$: 332,12916. Encontrado:

25

332,12926.

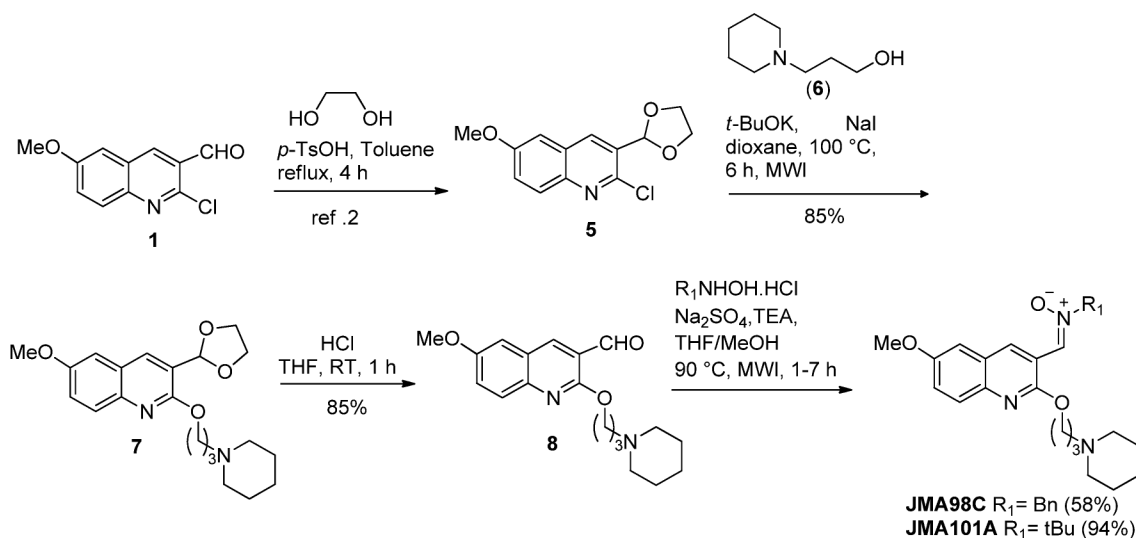
Óxido de (Z)-N-bencil-1-(2-cloro-6-(3-(piperidin-1-il)propoxi)quinolin-3-il)metanimina (JMA11A). Siguiendo el procedimiento general para la síntesis de nitronas, una solución del carbaldehído **4** (110 mg, 0,342 mmol), Na₂SO₄ (129 mg, 1,026 mmol), TEA (0,09 mL, 0,684 mmol) y el clorhidrato de *N*-bencilhidroxilamina (81 mg, 0,512 mmol) en THF/EtOH (5 mL, 4:1) se calentó a 90 °C por 1 h en microondas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se evaporó y el crudo se purificó por cromatografía en columna (MeOH/AcOEt 1:1) para dar la nitrona **JMA11A** (122 mg, 82%): pf 103-4 °C; IR (KBr) λ 1616 cm⁻¹; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,16 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,57 – 7,48 (m, 2H), 7,48 – 7,39 (m, 3H), 7,35 (dd, *J* = 9,2, 2,7 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,11 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,74 (m, 6H), 2,30-2,08 (m, 2H), 1,79 (m, 4H), 1,54 (m, 2H); RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 157,9 (C Ar), 146,1 (C Ar), 143,4 (C Ar), 136,4 (CH=N), 133,1 (C Ar), 129,9 (2CH Ar), 129,7 (2CH Ar), 129,7 (C Ar), 129,5 (2CH Ar), 128,4 (C Ar), 124,6 (CH Ar), 122,8 (C Ar), 107,5 (C Ar), 72,7 (CH₂), 66,7 (CH₂), 56,0 (CH₂), 54,6 (CH₂), 25,9 (CH₂), 25,0 (CH₂), 23,9 (CH₂); EM (IE): 437,2 (3) [M⁺]; 421,2 (100) [M⁺-O]; 402,2 (8) [M⁺-Cl]. EMAR (ESI_ACN) Calcd. para C₂₅H₂₈ClN₃O₂: 437,187. Encontrado: 437,18632. Anal. Calcd. para C₂₅H₂₈ClN₃O₂·2/3 H₂O: C, 66,73; H, 6,57; N, 9,34. Encontrado: C, 66,37; H, 6,28; N, 9,09.

20

Ejemplo 2: Síntesis de la quinolilnitrona JMA12A

Óxido de (Z)-N-tert-butil-1-(2-cloro-6-(3-(piperidin-1-il)propoxi)quinolin-3-il)metanimina (JMA12A). Siguiendo el procedimiento general para la síntesis de nitronas, una solución del carbaldehído **4** (110 mg, 0,342 mmol), Na₂SO₄ (129 mg, 1,026 mmol), TEA (0,09 mL, 0,684 mmol) y el clorhidrato de *N*-tert-butilhidroxilamina (64 mg, 0,512 mmol) en THF/EtOH (5 mL, 4:1) se calentó a 90 °C por 7 h en microondas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se evaporó y el crudo se purificó por cromatografía en columna (MeOH/AcOEt 1:1) para dar el compuesto **JMA12A** (125 mg, 91%): pf 118-9 °C; IR (KBr) λ 1617 cm⁻¹; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,27 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,34 (ddd, *J* = 9,2, 2,8, 0,8 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,12 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,81 (m, 6H), 2,28 (m, 2H), 1,87 (m, 4H), 1,66 (s, 9H), 1,63 – 1,48 (m, 4H); EM (IE): 403,3 (2) [M⁺]; 386 (100) [M⁺-O]. EMAR (ESI_ACN) Calcd. para C₂₂H₃₀ClN₃O₂: 403,20204. Encontrado: 403,20265.

30



Ejemplo 3: Síntesis de la quinolinilnitrona JMA98C

3-(1,3-Dioxolan-2-il)-6-metoxi-2-(3-(piperidin-1-il)propoxi)quinolona (7) (Rajaev, P. V.; Rajaendran, S. P. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 2837-2843). Una solución de 2-cloro-3-(1,3-dioxolan-2-il)-6-metoxiquinolona (**5**) (200 mg, 0,758 mmol), 3-(piperidin-1-il)propan-1-ol (**6**) (0,35 mL, 2,272 mmol), *tert*-BuOK (170 mg, 1,516 mmol), NaI (114 mg, 0,758 mmol) en dioxano (3 mL) se calentó a 110 °C durante 6 h en microondas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se evaporó y el crudo se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH 9:1) para dar el producto **7** (257 mg, 85%): pf 97-9 °C; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,25-7,16 (m, 1H), 7,00 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,48 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 4,16-3,95 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 2,52 (m, 6H), 2,06 (m, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,41 (m, 2H); RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 158,8 (1C, Ar), 156,5 (1C, Ar), 142,5 (1C, Ar), 135,3 (1CH, Ar), 128,6 (1CH, Ar), 125,7 (1C, Ar), 122,5 (1C, Ar), 121,9 (1CH, Ar), 106,9 (1CH, Ar), 99,9 (1CH), 65,7 (3CH₂), 64,7 (CH₂), 56,4 (CH₂), 55,9 (Me), 54,8 (2CH₂), 26,4 (CH₂), 25,7 (CH₂), 24,4 (CH₂); EM (IE): 372,1 (2) [M⁺]. EMAR (ESI_ACN) Calcd. para C₂₁H₂₈N₂O₄: 372,20491. Encontrado: 372,20556.

6-Metoxi-2-(3-(piperidin-1-il)propoxi)quinolin-3-carbaldehído (8). HCl (0,75 mL, 2M) se añadió gota a gota a una solución del compuesto **7** (100 mg, 0,25 mmol) en THF (4 mL) a ta. Tras 1 h, la mezcla se diluyó con DCM y se extrajo con NaHCO₃ (3x5 mL), solución acuosa saturada de sal, y se secó sobre MgSO₄. Después de filtrar y evaporar el disolvente, se obtuvo el producto **8** (70 mg, 85%): IR (KBr) λ 2933, 1689, 1603 cm⁻¹; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,34 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,32

(dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,60 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,57 (m, 2H), 3,26 – 3,06 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 1,83 (m, 4H), 1,41 (m, 2H); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 189,4 (C=O), 159,1 (1C, Ar), 157,2 (1C, Ar), 144,8 (1C, Ar), 140,1 (1CH, Ar), 129,0 (1CH, Ar), 125,6 (1CH, Ar), 125,5 (1C, Ar), 120,0 (1C, Ar), 107,5 (1CH, Ar), 63,7 (CH_2), 56,0 (Me), 55,7 (CH_2), 53,8 (2 CH_2), 24,0 (CH_2), 23,0 (2 CH_2), 22,5 (CH_2); EM (IE): 328,1 (12) [M^+]. EMAR (ESI_ACN) Calcd. para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$: 328,17869. Encontrado: 328,17938.

Óxido de (Z)-N-bencil-1-(6-metoxi-2-(3-(piperidin-1-il)propoxi)quinolin-3-yl)metanimina (JMA98C). Siguiendo el procedimiento general para la síntesis de nitronas, una solución del carbaldehído **8** (70 mg, 0,213 mmol) se trató con clorhidrato de *N*-bencilhidroxilamina (50 mg, 0,321 mmol), Na_2SO_4 (154 mg, 0,639 mmol) y TEA (59 μL , 0,426 mmol) en THF (1,5 mL). Tras aislamiento y después de purificación en cromatografía en columna (DCM/MeOH 15:1) se obtuvo la nitrona **JMA98C** (53 mg, 58%): pf 183-4 °C; IR (KBr) λ 1596 cm^{-1} ; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,95 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,34 (m, 3H), 7,18 (m, 2H), 7,01 (br s, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,43 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,52 (m, 6H), 2,04 (m, 2H), 1,64 (m, 4H), 1,45 (m, 2H); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 156,7 (1C, Ar), 142,1 (1C, Ar), 136,6 (1CH), 133,8 (1C, Ar), 129,7 (2CH, Ar), 129,3 (1CH, Ar), 129,3 (2CH, Ar), 128,9 (1CH, Ar), 128,4 (1CH, Ar), 126,0 (1C, Ar), 122,8 (1CH, Ar), 115,6 (1C, Ar), 107,7 (1CH, Ar), 72,0 (CH_2), 64,8 (CH_2), 56,3 (CH_2), 55,9 (Me), 54,8 (2 CH_2), 26,4 (CH_2), 25,7 (2 CH_2), 24,3 (CH_2); EM (IE): 433,1 (9) [M^+], 416,1 (29) [M^+-O]. EMAR (ESI_ACN) Calcd. para $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$: 433,23654. Encontrado: 433,23754. Anal. Calcd. para $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3, 2\text{H}_2\text{O}$: C, 66,50; H, 7,51; N, 8,95. Encontrado: C, 66,59; H, 6,99; N, 9,08.

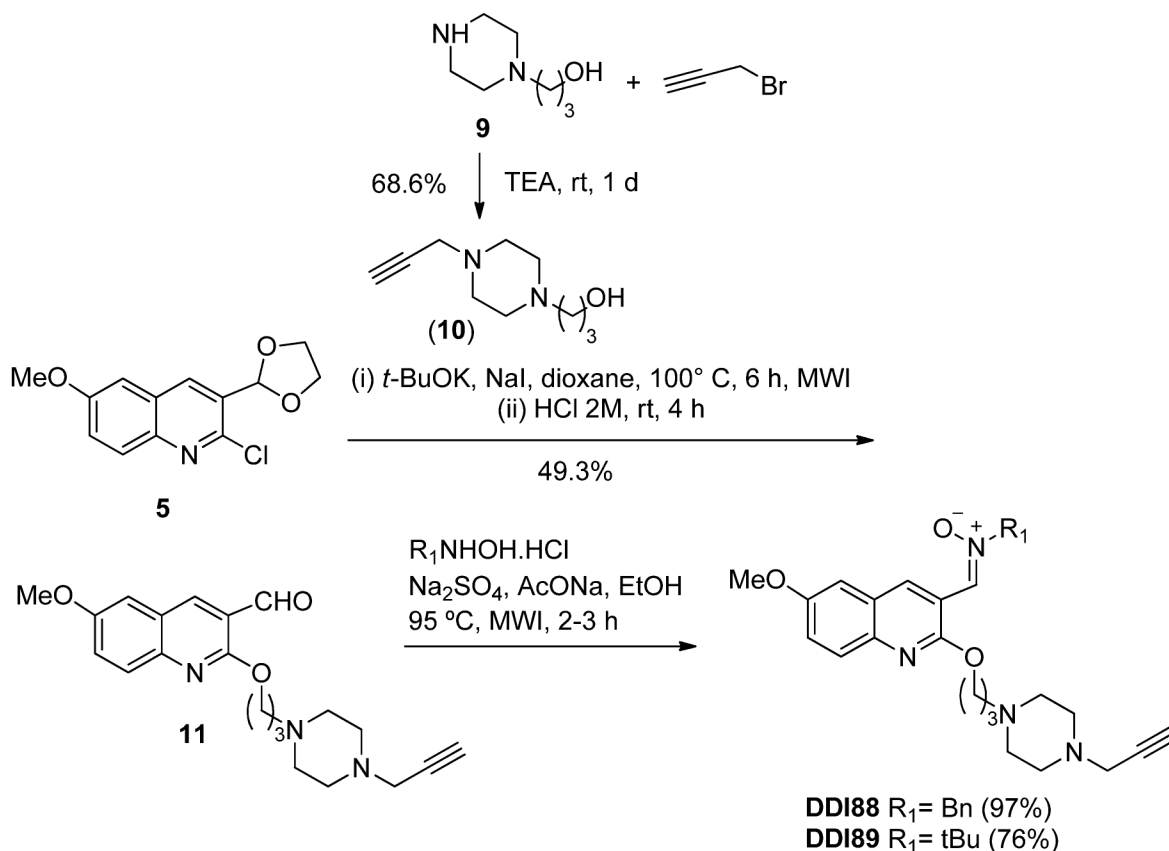
25

Ejemplo 4: Síntesis de la quinolilnitrona JMA 101A

Óxido de (Z)-N-tert-butil-1-(6-metoxi-2-(3-(piperidin-1-il)propoxi)quinolin-3-il)metanimina (JMA101A). Siguiendo el procedimiento general para la síntesis de nitronas, una solución del carbaldehído **8** (70 mg, 0,213 mmol) se trató con clorhidrato de *N*-tert-butilhidroxilamina (40 mg, 0,321 mmol), Na_2SO_4 (154 mg, 0,639 mmol) y TEA (59 μL , 0,426 mmol) en THF (1,5 mL). Tras aislamiento y después de purificación por cromatografía (DCM/MeOH 20:1), se obtuvo la nitrona **JMA101A** (79 mg, 94%): pf 150-2 °C; IR (KBr) λ 1617 cm^{-1} ; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 10,05 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,23 – 7,12 (m, 1H), 7,04 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,46 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,56 – 2,32 (m, 6H), 2,02 (m, 2H), 1,58 (m, 11H), 1,47-1,33 (m, 2H);

35

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 156,7 (1C, Ar), 142,0 (1C, Ar), 136,2 (1CH), 128,3 (1CH, Ar), 126,1 (1C, Ar), 124,5 (1CH, Ar), 122,5 (1CH, Ar), 116,0 (1C, Ar), 107,8 (1CH, Ar), 71,8 (1C), 65,1 (CH_2), 56,8 (CH_2), 55,8 (Me), 55,1 (2 CH_2), 28,7 (2 CH_2), 26,8 (CH_2), 26,2 (CH_2), 24,7 (CH_2); EM (IE): 433,1 (9) [M^+], 416,1 (29) [M^+-O]. EMAR (ESI_ACN) Calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3$: 399,25219. Encontrado: 399,25197. Anal. Calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 2/3 \text{H}_2\text{O}$: C, 64,76; H, 8,51; N, 9,85. Encontrado: C, 64,90; H, 8,00; N, 9,83.



10

Ejemplo 5: Síntesis de la quinolinilnitrona DDI88

3-(4-(Prop-2-in-1-il)piperacin-1-il)propan-1-ol (10). Una mezcla de 3-(piperacin-1-il)propan-1-ol (**9**) (576,8 mg, 4 mmol), TEA (0,557 mL, 4 mmol) y bromuro de propargilo (0,490 mL, 4,4 mmol, 80% en tolueno) en DCM (10 mL) se agitó 1 día a ta. A continuación, el crudo se diluyó con DCM y se extrajo con NaHCO_3 y solución acuosa saturada de sal. La fase orgánica se secó, filtró y evaporó para dar un crudo que se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH, 7%) obteniéndose el producto **10** (500,5 mg, 68,6%): RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3,82-3,77 (m, 2H), 3,29 (d, $J = 2,5$

Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 2,77-2,44 (m, 10H), 2,27 – 2,23 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 1,76-1,66 (m, 2H).

6-Metoxi-2-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperacin-1-il)propoxi)quinoline-3-carbaldehído

5 **(11)**. Una suspensión del compuesto **5** (90,3 mg, 0,34 mmol), 3-(4-(prop-2-in-1-il)piperacin-1-il)propan-1-ol (**10**) (93,1 mg, 0,51 mmol), *tert*-BuOK (76,3 mg, 0,68 mmol), NaI (50,97 mg, 0,34 mmol) en dioxano (0,8 mL) se calentó a 110 °C durante 6 h en microondas. A continuación, el disolvente se evaporó y el crudo se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH, 4%) para dar un producto que se disolvió en

10 THF (4 mL) y se trató cuidadosamente con HCl 2M (0,75 mL). La mezcla se agitó 3 h a ta. A continuación, la mezcla se diluyó con DCM (10 mL) y se extrajo con solución saturada acuosa de NaHCO_3 (3x10 mL). La fase orgánica se lavó con solución saturada de sal y se secó sobre MgSO_4 . Después de filtración, y evaporación del disolvente, se obtuvo el aldehído **11** (69 mg, 49,3%): RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 10,41 (s, 1H),

15 8,42 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,54 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,24 (d, $J = 2,5$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 2,54 (m, 10H), 2,18 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 2,11 – 1,91 (m, 2H); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 189,9 (C=O), 160,3 (1C, Ar), 157,0 (1C, Ar), 145,2 (1C, Ar), 138,7 (1CH, Ar), 128,9 (1CH, Ar), 125,3 (1C, Ar), 125,2 (1CH, Ar), 120,3 (1C, Ar), 107,6 (1CH, Ar), 79,2

20 ($\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 73,6 ($\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 65,1 (CH_2), 56,0 (CH_2), 55,7 (Me), 53,5 (2 CH_2), 52,2 (2 CH_2), 47,2 ($\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 26,8 (CH_2); EM (IE): 367,1 (100) [M^+]. EMAR (ESI_ACN) Calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$: 367,18959. Encontrado: 367,18950.

Óxido de (Z)-N-bencil-1-(6-metoxi-2-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperacin-1-il)propoxi)quinolin-3-il)metanimina (DDI88). Siguiendo el procedimiento general para la síntesis de nitronas, una solución del carbaldehído **11** (100 mg, 0,27 mmol) se trató con clorhidrato de *N*-bencilhidroxilamina (52,7 mg, 0,33 mmol), Na_2SO_4 (76,7 mg, 0,54 mmol) y AcONa (27,1 mg, 0,33 mmol) en EtOH (5 mL). Después de extracción y purificación en cromatografía en columna (DCM/MeOH 2%), se obtuvo la nitrona **DDI88**

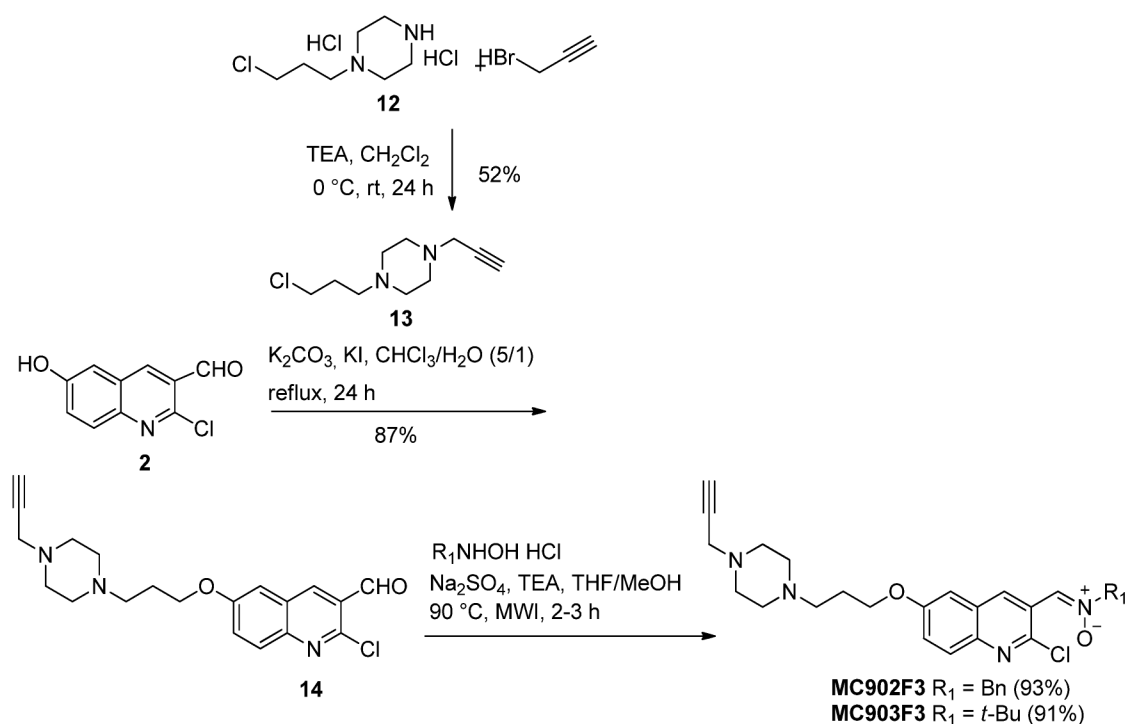
30 (125 mg, 97%): pf 130-2 °C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,95 (s, 1H, H-4), 7,90 (s, 1H, H-N=CH), 7,57 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H, H-8), 7,45 (dd, $J = 7,5, 1,9$ Hz, 2H, Ph), 7,41 – 7,29 (m, 3H, Ph), 7,25 – 7,17 (m, 1H, H-7), 7,02 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H, H-5), 5,06 (s, 2H, CH_2 -Ph), 4,43 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H, H-1'), 3,79 (s, 3H, MeO), 3,25 (d, $J = 2,5$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 2,64 – 2,42 (m, 10H, H-piperacina, H-3'), 2,19 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$),

35 1,95 (m, 2H, H-2'); RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 155,8 (1C, C-2), 155,3 (1C, C-4a),

140,8 (1C, C-6), 135,1 (1CH, C-4), 132,3 (1C, C-Ph), 128,2 (1CH, C-8), 128,0 (1CH, C-Ph), 127,9 (2CH, C-Ph), 127,4 (1CH, N=CH), 126,9 (2CH, C-Ph), 124,5 (1C, C-8a), 121,5 (1CH, C-7), 114,1 (1C, C-3), 106,2 (1CH, C-5), 77,7 (1C-CH₂C≡CH), 72,2 (1CH, CH₂C≡CH), 70,6 (1CH₂, CH₂-Ph), 63,5 (1CH₂, C-1'), 54,4 (Me, MeO), 54,2 (1CH₂, C-3'), 52,0 (2CH₂, C-piperacina), 50,7 (2CH₂, C-piperacina), 45,8 (1CH₂, CH₂C≡CH), 25,3 (1CH₂, C-2'). EMAR (ESI_ACN) Calcd. para C₂₈H₃₂N₄O₃: 472,24744. Encontrado: 472,24725. Anal. Calcd. para C₂₈H₃₂N₄O₃: C, 71,16; H, 6,83; N, 11,86. Encontrado: C, 71,12; H, 6,78; N, 11,73.

10 Ejemplo 6: Síntesis de la quinolilnitrona DDI89

Óxido de (Z)-N-tert-butil-1-(6-metoxi-2-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperacin-1-il)propoxi)quinolin-3-il)metanimina (DDI89). Siguiendo el procedimiento general para la síntesis de nitronas, una solución del carbaldehído **11** (64,1 mg, 0,17 mmol) en EtOH (3,2 mL) se trató con clorhidrato de *N-tert*-butilhidroxilamina (26,4 mg, 0,21 mmol), Na₂SO₄ (49,4 mg, 0,35 mmol) y AcONa (17,2 mg, 0,21 mmol). Tras extracción y purificación por cromatografía en columna (DCM/MeOH 20:1), se obtuvo la nitrona **DDI89** (58,2 mg, 76%): pf 136-8 °C; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,05 (s, 1H, H-4), 8,05 (s, 1H, N=CH), 7,58 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, H-8), 7,21 (m, 2H, H-7), 7,04 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H, H-5), 4,48 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H, H-1'), 3,80 (s, 3H, MeO), 3,25 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H, CH₂C≡CH), 2,64 – 2,47 (m, 10H, H-piperacina, 3'), 2,19 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H, CH₂C≡CH), 2,08 – 1,95 (m, 2H, H-2'), 1,57 (s, 9H, H-*t*-Bu); RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 156,1 (1C, C-2), 155,3 (1C, C-4a), 140,6 (1C, C-6), 134,8 (1CH, C-4), 126,9 (1CH, C-8), 124,7 (1C, C-8a), 123,0 (1CH, C-N=CH), 121,1 (1CH, C-7), 114,6 (1C, C-3), 106,3 (1CH, C-5), 77,6 (1C, CH₂C≡CH), 72,2 (1C, CH₂C≡CH), 70,4 (1C, C-*t*-Bu), 63,4 (1CH, C-1'), 54,5 (1CH, MeO), 54,4 (1CH, C-3'), 52,1 (2CH₂, C-piperacina), 50,6 (2CH₂, C-piperacina), 45,7 (1CH₂, CH₂C≡CH), 27,3 (1CH₂, C-*t*-Bu), 25,3 (1CH₂, C-2'). EMAR (ESI_ACN) Calcd. para C₂₅H₃₄N₄O₃: 438,26309. Encontrado: 438,26150. Anal. Calcd. para C₂₅H₃₄N₄O₃: C, 68,47; H, 7,81; N, 12,78. Encontrado: C, 68,19; H, 7,66; N, 12,70.



Ejemplo 7: Síntesis de la quinolilnitrona MC902F3

1-(3-Cloropropil)-4-(prop-2-in-1-yl)piperacina (13). A una solución de dihidrocloruro de 1-(3-cloropropil)piperacina (**12**) (702 mg, 3 mmol, 1 equiv), TEA (0,84 mL, 6 mmol, 2 equiv) en DCM seco (5 mL), a 0 °C, se añadió bromuro de propargilo (0,81 mL, 9 mmol, 3 equiv) gota a gota en 30 min, bajo Ar. A continuación, la mezcla se agitó a ta por 24 h, se trató con solución saturada acuosa de NaHCO₃ (10 mL), la fase orgánica se separó, se lavó con solución saturada de sal, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se evaporó el disolvente y el crudo se purificó por cromatografía en columna (CH₂Cl₂/MeOH 1%-2%) obteniéndose el compuesto **13** (312 mg, 52%) como un aceite: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,53 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,23 (d, *J* = 2,5 Hz, 2H, HC≡CCH₂), 2,54 (s, 3H), 2,47 – 2,39 (m, 5H), 2,18 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H, HC≡CCH₂), 1,88 (p, *J* = 6,7 Hz, 2H); RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 78,8 (CH₂C≡CH), 73,2 (CH₂C≡CH), 56,4 (OCH₂), 55,4 (NCH₂CH₂CH₂O), 53,1, 51,9 (4CH₂, piperacina), 46,8 (CH₂C≡CH), 43,2 (OCH₂), 29,9 (NCH₂).

2-Cloro-6-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperacin-1-il)propoxi)quinolin-3-carbaldehído (14). Una solución del compuesto **13** (300 mg, 1,5 mmol, 1,5 equiv), la quinolina **2** (207 mg, 1 mmol, 1 equiv), K₂CO₃ (414 mg, 3 mmol, 3 equiv) y una cantidad catalítica de KI (17 mg, 0,1 mmol, 0,1 equiv) en CHCl₃/H₂O (5/1, 10 mL) se agitó vigorosamente por 24 h a 85 °C, y a continuación se dejó enfriar a ta. Los disolventes se evaporaron, y el residuo

se purificó por cromatografía en columna (CH₂Cl₂/MeOH 1%-5%) para dar el compuesto **14** MC899 (323 mg, 87%) como un sólido: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,48 (s, 1H, CHO), 8,56 (s, 1H, H-4), 7,89 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H, H-8), 7,44 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H, H-7), 7,14 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H, H-5), 4,09 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H, OCH₂), 3,25 (d, *J* = 2,5 Hz, 2H, HC≡CCH₂), 2,54 (dd, *J* = 16,8, 9,6 Hz, 8H, 4 CH₂ piperacina), 2,19 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H, HC≡CCH₂), 2,00 (p, *J* = 6,6 Hz, 2H, NCH₂); RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 189,5 (C, CHO), 158,2 (C, C-6), 147,6 (C, C-2), 145,8 (C, C-8a), 138,6 (C, C-4), 129,9 (C, C-8), 127,8 (C, C-4a), 126,8 (C, C-7), 126,4 (C, C-3), 107,2 (C, C-5), 78,7 (CH₂C≡CH), 73,3 (CH₂C≡CH), 66,8 (OCH₂), 54,9 (NCH₂CH₂CH₂O), 53,1, 51,8 (4CH₂, piperacina), 46,8 (CH₂C≡CH), 26,5 (NCH₂); EM (IE) *m/z*: 371 [M⁺, 90%], 332 (20%).

Óxido de (Z)-N-bencil-1-(2-cloro-6-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperacin-1-il)propoxi)quinolin-3-il)metanimina (MC902F3). Siguiendo el procedimiento general para la síntesis de nitronas, una solución de 2-cloro-6-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperacin-1-il)propoxi)quinolin-3-carbaldehído (**14**) (93 mg, 0,25 mmol), Na₂SO₄ (71 mg, 2 mmol), AcONa (33 mg, 2 mmol) en EtOH (7 mL) se trató con el clorhidrato de *N*-bencilhidroxilamina (48 mg, 1,2 mmol). Tras 1 h de reacción, extracción y cromatografía em columna (CH₂Cl₂/MeOH, 1%-8%) se obtuvo la quinolilnitrona **MC902F3** (110 mg, 93%) como un sólido: RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 10,18 (s, 1H, H-4), 8,09 (s, 1H, CHN), 7,84 (dd, *J* = 9,1, 0,8 Hz, 1H, H-8), 7,56 – 7,50 (m, 2H, Ph), 7,49 – 7,39 (m, 3H, Ph), 7,37 (dd, *J* = 9,2, 2,7 Hz, 1H, H-7), 7,12 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H, H-5), 5,16 (s, 2H, PhCH₂), 4,11 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H, OCH₂), 3,31 (d, *J* = 2,5 Hz, 2H, HC≡CCH₂), 2,64 (d, *J* = 23,7 Hz, 10H, 5CH₂), 2,26 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H, HC≡CCH₂), 2,07 (s, 2H, NCH₂); RMN de ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 157,8 (C, C-6), 145,6 (C, C-2), 143,0 (C, C-8a), 136,0 (CH, C-4), 132,7 (C, C-1'), 129,5 (CH, CHN), 129,4 (CH, C-8), 129,3, 129,3, 129,1 (5CH, Ph), 128,1 (C, C-4a), 124,5 (CH, C-7), 122,4 (C, C-3), 107,0 (CH, C-5), 78,7 (CH₂C≡CH), 73,3 (CH₂C≡CH), 72,3 (PhCH₂), 66,5 (OCH₂), 55,0, 53,0 (4CH₂-piperacina.), 51,7 (NCH₂CH₂CH₂O), 46,8 (CH₂C≡CH), 26,4 (NCH₂); EMAR (IES) *m/z*: Calcd. para C₂₇H₂₉ClN₄O₂: 476,1979 Encontrado: 476,1976; Anal. Calcd. para C₂₇H₂₉ClN₄O₂: 67,99; H, 6,13; N, 11,75. Encontrado: C, 68,02; H, 6,20; N, 11,77.

Ejemplo 8: Síntesis de la quinolilnitrona MC903F3

Óxido de (Z)-N-tert-butil-1-(2-cloro-6-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperacin-1-il)propoxi)quinolin-3-il)metanimina (MC903F3). Siguiendo el procedimiento general para la síntesis de nitronas, una solución de 2-cloro-6-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperacin-1-

il)propoxi)quinolin-3-carbaldehído (**14**) (93 mg, 0,25 mmol), Na₂SO₄ (71 mg, 2 mmol), AcONa (33 mg, 2 mmol) en EtOH (7 mL) se trató con clorhidrato de *N-tert*-butilhidroxilamina (50 mg, 1,6 mmol) durante 2 h. Tras extracción y cromatografía em columna (CH₂Cl₂/MeOH, 1%-7%) se obtuvo la nitrona **MC903F3** (100 mg, 91%) como un sólido: RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,29 (s, 1H, H-4), 8,27 (s, 1H, CHN), 7,85 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H, H-8), 7,37 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H, H-7), 7,15 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H, H-5), 4,11 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H, OCH₂), 3,31 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H, CH₂C≡CH), 2,83 – 2,42 (m, 10H, 5CH₂), 2,26 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H, CH₂C≡CH), 2,05 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H, NCH₂), 1,68 (s, 9H, 3CH₃); RMN de ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 157,8 (C, C-6), 146,2 (C, C-2), 142,8 (C, C-8a), 135,8 (CH, C-4), 129,4 (CH, C-8), 128,3 (C, C-4a), 125,4 (C, CHN), 124,2 (CH, C-7), 122,8 (C, C-3), 107,1 (CH, C-5), 78,7 (CH₂C≡CH), 73,3 (CH₂C≡CH), 72,4 [C(CH₃)₃], 66,5 (OCH₂), 54,9, 53,0 (4CH₂, piperacina), 51,7 (NCH₂CH₂CH₂O), 46,8 (CH₂C≡CH), 28,3 (3CH₃), 26,4 (NCH₂). EMAR (IES) *m/z*: Calcd. para C₂₄H₃₁CIN₄O₂: 442,21355 Encontrado: 442,21333; Anal. Calcd. para C₂₄H₃₁CIN₄O₂: 65,07; H, 7,05; N, 12,65. Encontrado: C, 65,13; H, 6,92; N, 12,54.

Ejemplo 9: Estudios farmacológicos

Evaluación farmacológica de la neuroprotección frente a isquemia.

En base a los métodos que se describen a continuación se han obtenido los valores de neuroprotección (Tabla 1) frente a un modelo de ischemia in vitro por privación de oxígeno y glucosa.

El poder neuroprotector de las nitronas JMA101A, JMA98C, DDI89, DDI88, JMA12A, JMA11A, MC903F3, MC902F3 se ha determinado en cultivos neuronales primarios, de 6 a 8 días de cultivo, procedentes de corteza cerebral de rata (Quevedo, C, Salinas, M, Alcázar, A. Initiation factor 2B activity is regulated by protein phosphatase 1, which is activated by the mitogen-activated protein kinase-dependent pathway in insulin-like growth factor 1-stimulated neuronal cells. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 16579–16586), y sometidos a privación de oxígeno y glucosa (DOG) (Chioua M, Salgado-Ramos M, Diez-Iriepa D, Escobar-Peso A, Iriepa I, Hadjipavlou-Litina D, Martínez-Alonso E, Alcázar A, Marco-Contelles J. Novel Quinolylnitrones Combining Neuroprotective and Antioxidant Properties. *ACS Chem Neurosci.* 2019, 10, 2703-2706), de acuerdo con el siguiente protocolo:

Para la inducción de DOG, las células neuronales cultivadas se colocaron en medio de Dulbecco sin glucosa y se mantuvieron en una cámara anaeróbica que contenía una mezcla de gases de 95% N₂ / 5% CO₂ a 37 °C durante 4 h (DOG 4h), después de lo

cual se colocaron en medio de cultivo normoglucémico libre de suero y se mantuvieron en condiciones normóxicas durante 24 h (R24h) para su recuperación. El grupo de control se mantuvo en normóxia durante el mismo período de tiempo hasta el final del período de la recuperación.

5 A continuación la viabilidad celular viability se midió utilizando el bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-ilo)-2,5-difenil tetrazolio (MTT), para determinar el grado de daño inducido por la DOG 4h tras el periodo de recuperación R24h. Así, la exposición de los cultivos neuronales durante 4 h a DOG (DOG 4 h) indujo una significativa disminución de la viabilidad celular del 64,4% ($p < 0,0001$ versus 100% control, test de la t de muestra
10 única), que se revirtió parcialmente después de 24 h de recuperación (R24h, 77,2%; $p < 0,0001$ versus DOG 4 h, test de la t de Student), pero sin llegar a alcanzar el valor control ($p < 0,0001$ versus 100% control, test de la t de muestra única).

Todas las nitronas y los compuestos de referencia QN23 y NXY-059 se agregaron al inicio del período de recuperación. El procedimiento experimental se realizó a ciegas,
15 asignando un orden aleatorio a cada grupo ensayado. Los ensayos de compuestos se realizaron independientemente de cuatro a ocho veces con diferentes lotes de cultivos, y cada experimento se realizó por cuadruplicado.

Los cultivos neuronales primarios sometidos a DOG 4h fueron tratados al inicio del período de reoxigenación o recuperación con las nitronas JMA101A, JMA98C, DDI89,
20 DDI88, JMA12A, JMA11A, MC903F3, MC902F3, así como con los compuestos de referencia NXY-059 y QN23. El aumento en la viabilidad celular fue mayor con el compuesto de referencia QN23 que con NXY-059 ($95,1 \pm 1,4\%$ a $100 \mu\text{M}$, y $88,9 \pm 3,7\%$ a $250 \mu\text{M}$, respectivamente; $p < 0,01$ versus R24h, test de ANOVA). El tratamiento con las nuevas nitronas proporcionó diferentes efectos sobre la recuperación de la viabilidad
25 celular después del daño por DOG. Sorprendentemente, JMA101A a 10 y $100 \mu\text{M}$, JMA98 a $10 \mu\text{M}$ y MC903 a $10 \mu\text{M}$, $100 \mu\text{M}$) lograron una mayor viabilidad celular que el compuesto de referencia NXY-059 a $250 \mu\text{M}$. Y en el notable caso de MC903, el compuesto se acercó al efecto del QN23, nuestra más potente quinolinitrone encontrado hasta la fecha.

30 A partir de los resultados anteriores de viabilidad celular, definimos la actividad de neuroprotección como el efecto de inducir una viabilidad celular superior a la producida por la reoxigenación sola (R24h), la cual se estableció en el valor 0% de neuroprotección. Y la viabilidad celular del grupo de control (sin daño) se estableció como 100% de neuroprotección. La neuroprotección inducida por nitronas JMA101A,
35 JMA98C, DDI89, DDI88, JMA12A, JMA11A, MC903F3 y MC902F3, se comparó con la

inducida por los compuestos de referencia NXY-059 y QN23 (Tabla 1). Entre el nuevo conjunto de nitronas ensayadas, los compuestos JMA101A (100 μM), JMA98 (10 μM) y MC903 (10 y 100 μM) produjeron un efecto neuroprotector significativo, incluso superior a NXY059, e incluso cercanos al potente QN23 en el caso del MC903.

5

Compuesto	Concn (μM)	Neuroprotección (%)
NXY059	100	42,11 \pm 2,27
	250	51,41 \pm 2,13
	500	45,81 \pm 1,56
QN23	10	49,16 \pm 0,90
	100	75,35 \pm 1,18 **
	250	60,80 \pm 1,29 **
	500	17,86 \pm 0,78
JMA101A	1	35,98 \pm 0,64
	10	54,19 \pm 1,24
	100	57,23 \pm 0,46 *
	250	9,22 \pm 0,32
JMA12A	1	10,32 \pm 0,27
	10	38,89 \pm 1,51
	100	31,79 \pm 0,80
	250	< 0
JMA98	0,1	42,81 \pm 1,02
	1	46,57 \pm 0,60
	10	63,82 \pm 0,81 **
	100	< 0
MC902	0,1	24,99 \pm 0,51
	1	30,34 \pm 0,59
	10	45,56 \pm 0,54
	100	46,97 \pm 0,34
MC903	1	23,40 \pm 0,54
	10	65,59 \pm 1,27 **
	100	66,52 \pm 0,89 **
	250	13,75 \pm 0,46
JMA11A	0,1	28,66 \pm 0,36
	1	30,12 \pm 0,51

	10	44,01 ± 0,71
	100	< 0
DDI88	0,1	31,67 ± 0,44
	1	40,91 ± 0,87
	10	39,54 ± 0,54
	100	48,39 ± 1,70
DDI89	1	13,49 ± 0,66
	10	39,63 ± 1,06
	100	44,49 ± 2,25

(** p <0,01, comparado con NXY059 (250 µM) por ANOVA y post-test de Dunnett; no se mostraron significaciones estadísticas de los datos inferiores al valor de 250 µM NXY059)

Tabla 1

- 5 La tabla 1 muestra la actividad neuroprotectora de las nitronas en cultivos neuronales expuestos a un modelo de ischemia in vitro por privación de oxígeno y glucosa.

Evaluación farmacológica de la neuroprotección frente a estrés oxidativo, hiperfosforilación de tau y β-amiloide.

- 10 En base a los métodos que se describen a continuación se han obtenido los valores de neuroprotección (Tabla 2) frente a un modelo de estrés oxidativo “in vitro” por la combinación de los inhibidores de los complejos mitocondriales rotenona y oligomicina A, al modelo de hiperfosforilación de la proteína tau y frente a la toxicidad inducida por el péptido β-amiloide, que son 3 modelos aceptados para la muerte neuronal que ocurre
- 15 en la EA.

Se evaluó el efecto neuroprotector de las nitronas JMA101A, JMA98C, DDI89, DDI88, JMA12A, JMA11A, MC903F3 y MC902F3, en células de neuroblastoma humano SH-SY5Y frente a (i) el estrés oxidativo producido por rotenona y oligomicina A, bloqueantes de la cadena respiratoria de la mitocondria según se describe en J. Neurochem. 1992, 59, 1609-1623 y en Toxicological Sciences 2004, 79, 137-146, respectivamente, (ii) la hiperfosforilación de la proteína tau inducida por ácido okadaico y (iii) la toxicidad neuronal producida por el péptido β-amiloide, que son dos modelos aceptados para la muerte neuronal que ocurre en la EA (Neuroscience 2004, 126, 277-284; Neurosci Lett. 1997, 235, 149-153).

- 25 El método experimental utilizado, siguiendo un procedimiento previamente descrito (Neuropharmacology 2004, 46, 103-114) es el siguiente: las células SHSY5Y de neuroblastoma humano fueron sembradas y cultivadas en un medio DMEM (Dulbecco's

modified Eagle's médium) conteniendo aminoácidos no esenciales y suplementada con un 10% de suero fetal de ternera, glutamina 1 milimolar, 50 unidades por mililitro de penicilina y 50 microgramos por mililitro de estreptomicina, manteniéndolas a 37°C en aire humidificado conteniendo 5% de dióxido de carbono. En los ensayos, las células

5 SH-SY5Y fueron subcultivadas en placas de 48 pocillos con una densidad de sembrado de 1×10^5 células por pocillo. En los experimentos de citotoxicidad, las células así preparadas fueron tratadas con los compuestos a medir en DMEM libre de suero.

Para estudiar la acción neuroprotectora de los diferentes compuestos contra la muerte celular inducida por una combinación de rotenona con oligomicina A 30 micromolar y 10

10 micromolar respectivamente, todos los compuestos fueron evaluados a las concentraciones de 0,3, 1, 3 y 10 micromolar. Para ello, las células fueron tratadas con el producto a evaluar durante 24 horas. Después, los medios fueron reemplazados por medios frescos que aún contenían el compuesto más los agentes citotóxicos, y fueron así mantenidos por un período adicional de 24 horas. La viabilidad celular fue

15 comprobada midiendo la reducción de una sal de tetrazolio (MTT) soluble, de color amarillo, a un formazán insoluble de color azul. Para ello, se añadió 50 microlitros del reactivo de MTT comercial (Sigma) a cada pocillo con 500 microlitros de medio manteniendo las placas de cultivo durante 3 horas en oscuridad y a 37 °C. Transcurrido este tiempo se retiró suavemente el medio sobrenadante, quedando depositado un

20 precipitado que se disolvió con 300 microlitros de dimetilsulfóxido (DMSO). Tras 10 minutos agitando se tomaron muestras de los pocillos y se leyó la absorbancia en un lector de placas (Labsystems iEMS Reader MF) a una longitud de onda de 540 nanómetros. Los valores de absorbancia obtenidos con el tóxico solo y con cada compuesto en presencia del tóxico se restaron del valor de absorbancia obtenido en

25 condiciones basales, sin tratamiento. El valor obtenido de la resta de los valores de absorbancia basal menos tóxico solo, se consideró el 100 % de muerte y los valores obtenidos con los compuestos en presencia de tóxico se normalizaron como porcentajes de dicho valor. Para calcular el porcentaje de supervivencia, se restaron estos valores de 100.

30 En todos los ensayos farmacológicos se utilizó un control positivo (melatonina 10 nM) como comparación y para evaluar la bondad del método empleado (*Angew Chem Int Ed. Engl.* 2017; 56: 12765-12769).

Tabla 2

Los resultados obtenidos para los compuestos descritos que se muestran en la Tabla 2, vienen expresados en porcentaje de la actividad neuroprotectora frente a la mezcla de

5

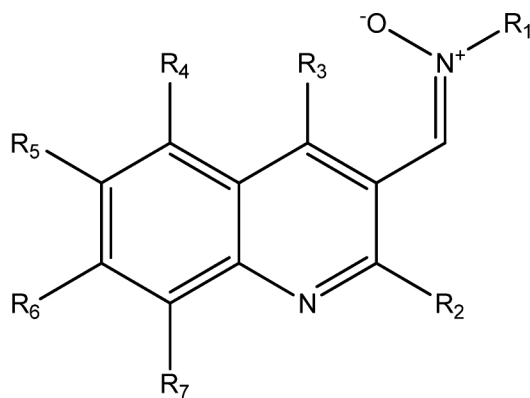
Compuesto (μM)	Rotenona/Oligomicina A	Okadaic Acid	β -amyloid	
	0.3	26.0 \pm 24.5	37.5 \pm 9.5	14,5 \pm 7,9
JMA98C	1	40.6 \pm 1.5*	52.9 \pm 8.8*	14,2 \pm 13,7
	3	70.5 \pm 9.7***	78.3 \pm 16.2***	27,8 \pm 9,6
	10	57.2 \pm 16.3**	20.8 \pm 12.8	3,3 \pm 15.2
	0.3	5.7 \pm 27.3	35.3 \pm 14.4	-
JMA101A	1	26.9 \pm 28.3	37.0 \pm 21.1	-
	3	22.0 \pm 29.2	38.3 \pm 4.9	-
	10	24.9 \pm 29.1	17.5 \pm 23.0	-
	0.3	52.8 \pm 37.9	21.1 \pm 12.8	-
JMA11A	1	16.7 \pm 29.2	29.7 \pm 10.7	-
	3	37.9 \pm 8.8	8.9 \pm 20.0	-
	10	31.5 \pm 30.1	21.5 \pm 17.4	-
	0.3	11.1 \pm 30.0	28.8 \pm 26.4	-
JMA12A	1	39.23 \pm 17.7	20.8 \pm 13.0	-
	3	11.0 \pm 30.3	n.p.	-
	10	36.0 \pm 21.2	22.0 \pm 23.2	-
	0.3	10.3 \pm 13.3	n.p.	-
MC902F3	1	32.3 \pm 20.3	n.p.	-
	3	n.p.	n.p.	-
	10	n.p.	n.p.	-
	0.3	44.1 \pm 9.2***	33.3 \pm 10.4	29,7 \pm 3.6*
MC903F3	1	40.4 \pm 10.8***	46.7 \pm 13.4*	28,9 \pm 6.8*
	3	74.9 \pm 5.3***	56.2 \pm 11.1**	47,9 \pm 8.9***
	10	14.4 \pm 7.0	n.p.	27,7 \pm 8.0*
	0.3	n.p.	n.p.	-
DDI88	1	n.p.	n.p.	-
	3	n.p.	n.p.	-
	10	n.p.	n.p.	-
	0.3	n.p.	n.p.	-
DDI89	1	n.p.	n.p.	-
	3	n.p.	n.p.	-
	10	n.p.	37.2 \pm 27.2	-
	Melatonina 10 nM	53.7 \pm 10.6**	53.9 \pm 9.5**	65.3 \pm 4.3**

rotenona (30 μM) y oligomicina A (10 μM), frente a ácido okadáico (20 nM) y frente al

péptido β -amiloide 25-35 (30 μM), de los compuestos a las concentraciones de 0,3, 1, 3 y 10 μM .

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



I

donde:

R₁ representa un grupo -C₁₋₄ alquilo, fenilo o bencilo;

cada R₂ a R₇ independientemente representa -H, halógeno, -OR₈ o -NHR₈;

10 cada R₈ independientemente representa -H o -C₁₋₄ alquilo, y el grupo -C₁₋₄ alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R₉;

cada R₉ independientemente representa halógeno, -OH, -OC₁₋₄ alquilo, -NH₂, -NH(C₁₋₄ alquilo) o Cy₁; y

15 Cy₁ representa un anillo de 5 a 8 miembros, saturado, parcialmente insaturado o aromático, que contiene opcionalmente entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados de N, O, Se y S, Cy₁ puede unirse al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C o N disponible, y Cy₁ está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R₁₀;

cada R₁₀ independientemente representa -C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido por uno o más R₁₁; y

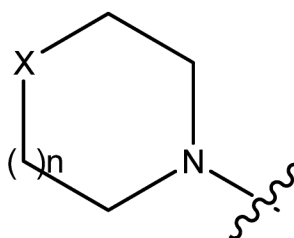
20 cada R₁₁ independientemente representa -C₂₋₄ alquinilo, con la condición de que al menos dos grupos R₂ a R₇ no son -H.

2. El compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, donde R₁ representa un grupo *tert*-butilo o bencilo.

25

3. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, donde cada R₂ a R₇ independientemente representa -H, halógeno o -OR₈.

4. El compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R₃, R₄, R₆ y R₇ representan -H.
5. El compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R₂ y/o R₅ independientemente representan halógeno o -OR₈.
6. El compuesto según la reivindicación 5, donde:
R₂ representa cloro o -OR₈; y
R₅ representa -OR₈.
7. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde R₈ representa -C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R₉.
8. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde R₉ representa Cy₁.
9. El compuesto de fórmula I según la reivindicación 8, donde Cy₁ representa un grupo de fórmula II:



II

20

donde:

X representa CH₂, O, S, Se o NR₁₀;

R₁₀ representa -C₁₋₄ alquilo sustituido por un grupo R₁₁;

R₁₁ representa -C₂₋₄ alquilo; y

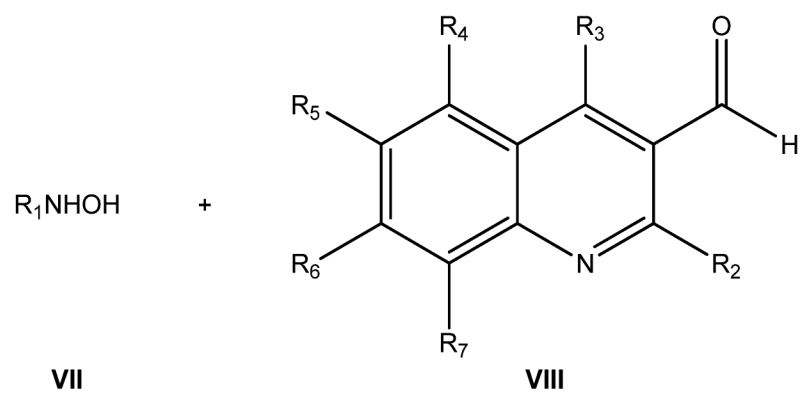
25

n representa un número entero de entre 0 y 3.

10. El compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, seleccionado de:
Óxido de (Z)-N-bencil-1-(2-cloro-6-(3-(piperidin-1-il)propoxi)quinolin-3-il)metanimina (JMA11A);
Óxido de (Z)-N-tert-butil-1-(2-cloro-6-(3-(piperidin-1-il)propoxi)quinolin-3-il)metanimina (JMA12A);

30

- Óxido de (Z)-N-bencil-1-(6-metoxi-2-(3-(piperidin-1-il)propoxi)quinolin-3-yl)metanimina (JMA98C);
 Óxido de (Z)-N-tert-butil-1-(6-metoxi-2-(3-(piperidin-1-il)propoxi)quinolin-3-il)metanimina (JMA101A);
- 5 Óxido de (Z)-N-bencil-1-(6-metoxi-2-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperacin-1-il)propoxi)quinolin-3-il)metanimina (DDI88);
 Óxido de (Z)-N-tert-butil-1-(6-metoxi-2-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperacin-1-il)propoxi)quinolin-3-il)metanimina (DDI89);
 Óxido de (Z)-N-bencil-1-(2-cloro-6-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperacin-1-il)propoxi)quinolin-3-il)metanimina (MC902F3); y
- 10 Óxido de (Z)-N-tert-butil-1-(2-cloro-6-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperacin-1-il)propoxi)quinolin-3-il)metanimina (MC903F3)
11. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y al menos un adyuvante, excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable y/o, en caso apropiado, uno o más compuestos farmacológicamente activos adicionales.
- 15
12. El compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una composición farmacéutica del mismo según la reivindicación 11, para su uso como medicamento.
- 20
13. El compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una composición farmacéutica del mismo según la reivindicación 11, para su uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad del sistema nervioso central.
- 25
14. El compuesto de fórmula I o de una composición farmacéuticamente del mismo para su uso según la reivindicación 13, donde la enfermedad del sistema nervioso central es isquemia cerebral, una demencia cerebrovascular o una enfermedad neurodegenerativa.
- 30
15. Un procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende hacer reaccionar un clorhidrato de una hidroxilamina de fórmula VII y un carbaldehído de fórmula VIII:



donde los grupos R_1 a R_7 tienen el significado descrito para un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido en la reivindicación 1.



- ① N.º solicitud: 202130259
② Fecha de presentación de la solicitud: 25.03.2021
③ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤ Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	CHIOUA MOURAD et al. "New Quinolylnitrones for Stroke Therapy: Antioxidant and Neuroprotective (Z)-N-tert-Butyl-1-(2-chloro-6-methoxyquinolin-3-yl)methanimine Oxide as a New Lead-Compound for Ischemic Stroke Treatment". Journal of Medicinal Chemistry FEB 28 2019. , 28/02/2019, Vol. 62, Páginas 2184-2201, ISSN 0022-2623(print) ISSN 1520-4804(electronic), <DOI: doi:10.1021/acs.jmedchem.8b01987>. Ver resumen; Figura 2, compuestos 23, 25 y 26; página 2186, columna 1, párrafo 2; tabla 2; figura 5; parte experimental.	1-8, 11-15
X	KALITA P K et al. Synthesis of novel pyrano[2,3-b]quinolines from simple acetanilides via intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition. Tetrahedron Letters, 20061030 Elsevier, Amsterdam, NL. , 30/10/2006, Vol. 47, Páginas 7779 - 7782, ISSN 0040-4039, <DOI: doi:10.1016/j.tetlet.2006.08.086>. Ver resumen; esquemas 1 y 2.	1, 3-5, 7, 15
A	BAUTISTA-AGUILERA I M et al. "Multitarget-Directed Ligands Combining Cholinesterase and Monoamine Oxidase Inhibition with Histamine H3R Antagonism for Neurodegenerative Diseases". Angewandte Chemie (International ed. in English) Germany, 02/10/2017, Vol. 56, Páginas 12765 - 12769, ISSN 1521-3773 (Electronic), <DOI: doi:10.1002/anie.201706072 pubmed: 28861918>. Ver resumen; figura 1; esquema 1.	1-15
A	US 2005182060 A1 (KELLY MICHAEL G et al.) 18/08/2005, Ver página 2; reivindicación 1.	1-15

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
27.01.2022

Examinador
N. Martín Laso

Página
1/2

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D487/02 (2006.01)

A61K31/675 (2006.01)

A61K31/655 (2006.01)

A61K31/498 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, XPESP, NPL, BIOSIS, CAS