(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 395 803**

(21) Número de solicitud: 201131338

(51) Int. Cl.:

C07D 215/12 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)

(12) SOLICITUD DE PATENTE A1

(22) Fecha de presentación:

01.08.2011

(43) Fecha de publicación de la solicitud:

15.02.2013

(71) Solicitantes:

CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (CSIC) (80.0%)
SERRANO, 117
28006 MADRID ES;
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID (10.0%) y
FUNDACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMÓN Y CAJAL (10.0%)

(72) Inventor/es:

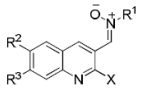
CHIOUA ASRI, Mourad;
SAMADI, Abdelouahid;
SORIANO SANTAMARIA, Elena;
MARCO CONTELLES, José Luis;
OSET GASQUE, Maria Jesús y
ALCÁZAR GONZÁLEZ, Alberto

(74) Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

(54) Título: **QUINOLILNITRONAS**

(57) Resumen:
Quinolilnitronas



I

Quinolilnitronas de fórmula (I), con alta permeabilidad a la barrera hematoencefálica, capacidad antioxidante, y neuroprotectora, como potenciales fármacos para el tratamiento de del ictus, isquemia cerebral, y de otras enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer, Parkinson, y esclerosis lateral amiotrófica, y donde,
X representa halógeno, grupos amino substituidos o no, alcoxi como metoxi, etoxi, benciloxi, o tiofenilo.
R^1, R^2, y R^3, representan independientemente un radical alquilo C1-C6, sustituidos o no, grupo fenilo, o anillo aromático con uno o varios heteroátomos, y sustituido por grupos hydroxilo, metoxi, trifluorometilo, nitro, ciano, carbaldehído, carboxílico, ester carboxílico, halógeno, o radical alquilo C1-C6, sustituido o no, y que se encuentran en las posiciones C2, 3 ó 4 del anillo bencénico, o heterocíclico de cinco o seis eslabones, tal como furano, tiofeno, pirrol, piridina, piracina, piridacina, pirimidina, indol.

ES 2 395 803 A1

DESCRIPCIÓN

QUINOLILNITRONAS

Estado de la técnica anterior

Es bien sabido que la oxidación de las membranas celulares lipídicas es uno de los eventos farmacológicos más importantes que tienen lugar durante el ictus, que conduce y se traduce en la muerte del tejido cerebral, y neuronas (Brouns, R.; De Deyn, P. P. The complexity of neurobiological processes in acute ischemic stroke. *Clin. Neurol. Neurosurg.* **2009***, 111,* 483-495). Consecuentemente, una de las áreas de investigación más activas para el tratamiento de la isquemia cerebral, o el ictus, se centra en la búsqueda de nuevos agentes permeables de potente capacidad antioxidante y fuerte acción neuroprotectora, capaces de bloquear el diverso tipo de radicales libres oxigenados (ROS), responsables del estrés oxidativo que produce el ictus, una grave patología en rápido aumento en nuestras sociedades avanzadas, para la que no existe un tratamiento eficiente, y que es la cuarta causa de mortalidad después del cáncer, enfermedades coronarias, y Alzheimer (Chan, P. H. The role of oxygen radicals in brain injury and edema, in Chow CK (ed): *Cellular Antioxidant Defense Mechanisms,* Volume III. Boca Ratón, Florida, CRC Press, Inc, **1988**, pp 89-109). En efecto, la membrana de las neurona es rica en ácidos grasos, poliinsaturados, que son particularmente sensibles a la acción de los ROS, del tipo hidroxilo, peroxilo, y superóxido, en las posiciones adyacentes a dobles enlaces, generando radicales alílicos, muy reactivos, y capaces de producir nuevas reacciones radicálicas en cadena, es decir nuevos radicales más complejos, o interaccionar con metales, como el hierro, para generar nuevos radicales más tóxicos y nocivos aún.

Es por eso que la estrategia contra el ictus basada en el desarrollo de agentes atrapadores y bloqueantes de ROS es un área de permanente interés, y de investigación.

Es en este contexto donde los compuestos orgánicos del tipo nitrona, por su estructura y propiedades, han jugado un papel clave en los últimos treinta años, aunque desgraciadamente su presunta actividad beneficiosa en los numerosos ensayos clínicos a los que se han sometido una amplia gama de las mismas, dista mucho de estar contrastada (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).

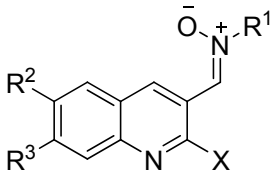
Así, la (*Z*)-□-fenil-*N-tert*-butilnitrona (PBN) inhibe la oxidación de las lipoproteinas (Kalyanaraman, B.; Joseph, J.; Parthasarathy, S. The spin trap, α-phenyl *N-tert*-butylnitrone, inhibits the oxidative modification of low density lipoprotein *FEBS Lett.* **1991,** *280***,** 17-20), reduce el 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).

La nitrona NXY-059 (Kuroda, S.; Tsuchidate, R.; Smith, M. L.; Maples, K. R.; Siesjo, B. K. Neuroprotective effects of a novel nitrone, NXY-059, after transient focal cerebral ischemia in the rat. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **1999,** *19*, 778-787), un excelente atrapador de ROS con capacidad neuroprotectora, pero que ha fracasado repetidamente en ensayos clínicos (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 is confounded by study quality. *Stroke* **2008**, *39*, 2824-2829).

No obstante, los esfuerzos para encontrar la nitrona optima no han cesado [(a) Goldstein, S.; P. Lestage, P. Chemical and pharmacological aspects of heteroaryl-nitrones. *Curr. Med. Chem.* **2000,** *7*, 1255-1267; (b) Dias, A. G.; Santos, C. E.; Cyrino, F. Z.; Bouskela, E.; Costa, P. R. *N-tert*-Butyl and *N*-methyl nitrones derived from aromatic aldehydes inhibit macromolecular permeability increase induced by ischemia/reperfusion in hamsters. *Bioorg. Med. Chem.* **2009,** *17*, 3995-3998; (c) Porcal, W.; P. Hernández, P.; González, M.; Ferreira, A.; Olea-Azar, C.; Cerecetto, H.; Castro, A. Heteroarylnitrones as drugs for neurodegenerative diseases: Synthesis, neuroprotective properties, and free radical scavenger properties. *J. Med. Chem.* **2008,** *51,* 6150-6159; (d) Kim, S.; Bouajila, J.; Dias, A. G.; Cyrino, F. Z.; Bouskela, E.; Costa, P. R.; Nepveu, F. α-Phenyl-*N-tert*-butyl nitrone (PBN) derivatives: Synthesis and protective action against microvascular damages induced by ischemia/reperfusion. *Bioorg. Med. Chem.* **2007,** *15,* 3572-3578; (e) Balogh, G. T.; Vukics, K.; Konczol, A.; Kis-Varga, A.; Gere, A.; Fischer, J. Nitrone derivatives of trolox as neuroprotective agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005,** *15,* 3012-3015; (f) Becker, D. A.; Ley, J. J.; Echegoyen, L.; Alvarado, R. Stilbazulenyl nitrone (STAZN): A nitronyl-substituted hydrocarbon with the potency of classical phenolicchain-breaking antioxidants. *J. Am. Chem. Soc.* **2002,** *124,* 4678-4684; (g) Dhainaut, A.; Tizot, A.; Raimbaud, E.; Lockhart, B.; Lestage, P.; Goldstein, S. Synthesis, structure, and neuroprotective properties of novel imidazolyl nitrones. *J. Med. Chem.* **2000,** *43*, 2165-2175].

Descripción

En el contexto de nuestra reciente investigación dirigida hacia la síntesis y evaluación biológica de nuevas nitronas para el tratamiento del ictus (Abdelouahid, S.; Soriano, E.; Revuelta, J.; Valderas, C.; Chioua, M.; Garrido, I.; Bartolomé, B.; Tomassolli, I.; Ismaili, L.; González-Lafuente, L.; Villarroya, M.; García, A. G.; Oset-Gasque M. J.; Marco-Contelles, J. Synthesis, structure, theoretical and experimental in vitro antioxidant/pharmacological properties of α-aryl, *N*-alkyl nitrones, as potential agents for the treatment of cerebral ischemia. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19,* 951-960),



I

en esta patente se describe la síntesis de una serie de quinolilnitronas de fórmula (**I**), con alta permeabilidad a la barrera hematoencefálica, capacidad antioxidante, y neuroprotectora, como potenciales agentes y fármacos para el tratamiento de del ictus, isquemia cerebral, y de otras enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer, Parkinson, y esclerosis lateral amiotrófica, y donde,

X representa halógenos, grupos amino sustituidos o no, alcoxi como metoxi, etoxi, benciloxi, o tiofenilo.

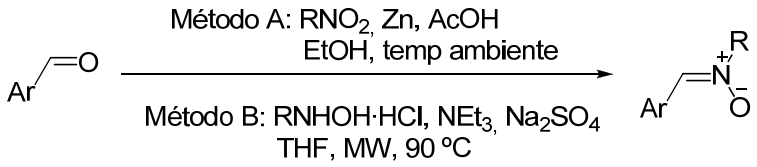
R^1, R^2 y R^3 representan independientemente un radical alquilo C1-C6 sustituido o no, grupo fenilo, o anillo aromático con uno o varios heteroátomos, y sustituido por grupos hydroxilo, metoxi, trifluorometilo, nitro, ciano, carbaldehído, carboxílico, ester carboxílico, halógeno, o radical alquilo C1-C6, sustituido o no, y que se encuentran en las posiciones C2', 3' ó 4' del anillo bencénico, o heterocíclico de cinco o seis eslabones, tal como furano, tiofeno, pirrol, piridina, piracina, piridacina, pirimidina, indol.

Ejemplos típicos de esta familia de compuestos son:

(*Z*)-*N*-[(2-Cloro-6-metilquinolin-3-il)metileno]-2-metilpropan-2-amina óxido (**1**), y

(*Z*)-*N*-[(2-Cloro-6-metilquinolin-3-il)metileno]-1-fenilmetanamina óxido (**2**),

preparados a partir del aldehído comercial, 2-cloro-6-metilquinolina-3-carbaldehído, por reacción con *tert*-butil hydroxilamina, y *N*-bencilhidroxilamina comerciales, de acuerdo con el método A o B (ver esquema), para rendir la nitronas deseadas con un rendimiento del 28% y 64%, respectivamente.



Esquema

Los cálculos teóricos han demostrado que las nitronas **1** y **2** son permeables, y presentan alta capacidad de neuroprotección (tabla 1).

Tabla 1. LogBB calculados, y % neuroprotección para las nitrones **1** y **2**.

Nitrona	**logBB (d.e.)**[a]	**Neuroprotección (%)**
1	0.62 (0.17)	70
2	0.52 (0.14)	72

[a] Desviación estandar.

Tabla 2. *In vitro* capacidad antioxidante de las nitronas **1** y **2**.

Nitrona	LOX (%)[a]	AAPH (%)[b](min)[c]	DPPH (RSA)(%)[d]	OH[e]	$O_2^{\bullet-}$ (%)[f]
1	No	85(56.7)	1.7	100	12
2	No	37(78)	42.3	95	23

[a] Determinado a 0.1mM; [b] determinado a 0.1mM;[c] tiempo de inducción por las nitronas ;

[d] determinado a 0.5 mM;[e] a 0.1mM; [f] a 0.1mM.

El análisis de la capacidad antioxidante de las nitronas **1** y **2** se ha determinado (ver tabla 2) por la estimación de la inhibición de la peroxidación lipídica inducida por el radical AAPH (Liegeois, C.; Lermusieau, G.; Collin, S. Measuring antioxidant efficiency of wort, malt, and hops against the 2,2'-azobis(2-amidinopropane) dihydrochloride-induced oxidation of an aqueous dispersion of linoleic acid. *J. Agric. Food Chem.* **2000**, *48***,** 1129-1134), por el radical DPPH (Musialik, M.; Litwinienko, G. Scavenging of dpph$^{\bullet}$ radicals by vitamin E is accelerated by its partial ionization: The role of sequential proton loss electron transfer. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4951-4954), y por la competición con DMSO por el atropamiento de los radicales hidroxilo (Pontiki, E.; Hadjipavlou-Litina, D. Synthesis and pharmacochemical evaluation of novel aryl-acetic acid inhibitors of lipoxygenase, antioxidants, and anti-inflammatory agents. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15,* 5819-5827), así como por la actividad frente al anión radical superóxido, la inhibición de la lipoxigenasa de soja (Willmot, M.; Gibson, C.; Gray, L.; Murphy, S. Nitric oxide synthase inhibitors in experimental ischemic stroke and their effects on infarct size and cerebral blood flow: A systematic review. *Free Radic. Biol. Med.* **2005**, *39***,** 412-425).

La invención se ilustra con los siguientes ejemplos, que no limitan el alcance de la misma.

Métodos Experimentales

Los puntos de fusión fueron determinados en un equipo Koffler y no están corregidos. Los espectros de ^{1}H NMR y ^{13}C NMR fueron obtenidos a temperatura ambiente, a 300, 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 están determinados de acuerdo con los datos obtenidos en experimentos de RMN estándar ((^{1}H, ^{13}C-DEPT, ^{1}H, ^{1}H-COSY, 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. Los microanálisis se realizaron en el CQO (CSIC, Madrid). 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 fosfomolíbdico-H_2SO_4. Todas las reacciones se realizaron empleando disolventes secos. Las columnas de cromatografía se llevaron a cabo utilizando silicagel de 0,06 mm (230 mesh). **Determinación de la capacidad antioxidante: Inhibición de la peroxidación lipídica**. La producción del dieno hidroperóxido conjugado por oxidación del ácido linoleico en una dispersión acuosa se monitorizó a 234 nm. Se usó AAPH como radical libre iniciador. 10 µL de una solución acuosa de la sal sódica de ácido linoleico (16 mM) se añadieron a una cubeta de UV conteniendo 0.93 mL de solución de un tampón fosfato (0.05 M) a pH 7.4, a 37 °C. La oxidación se inició a 37 °C, al aire, por la adición de 50 µL de una solución de AAPH 40 mM. La velocidad de la oxidación a 37 °C se determinó midiendo el incremento en la absorción a 234 nm producida por el dieno hidroperóxido conjugado. **Determinación de la capacidad antioxidante por el método del radical DPPH.** El ensayo se realizó en cubetas de 96 pocillos, con 200 µL en cada uno. Una solución en metanol de DPPH ($1.35x10^{-4}$ M, concentración final) (2.7 mL) se mezcló con las nitronas a diferentes concentraciones (0, 100, 200, 300, 400 and 500 µM, concentración final) (0.3 mL). La mezcla resultante se incubó por 2 h a temperatura ambiente. En ese momento, 200 µL se inyectaron en los 96 pocillos de la microplaca, y se midió la absorbancia del radical DPPH a 517 nm. La actividad antioxidante se determinó como RSA%. **Competición de las nitronas con DMSO por el radical hidroxilo.** Los radicales hidroxilo se han generado en el sistema Fe^{3+}/ácido ascórbico por medida del formaldehído producido por la oxidación del DMSO. La mezcla de reacción contenía EDTA (0.1 mM), Fe^{3+} (167 µM), DMSO (33 mM) en un tampón fosfato (50 mM, pH 7.4), las nitronas (0.1mM) y ácido ascórbico (10 mM). Después de 30 min de incubación, a 37 ^{o}C, la reacción se paró por adición de CCl_3COOH (17 % w/v). **Atrapamiento del anion radical superóxido.** El anion-radical superóxido se ha generado por el sistema xantina–xantina oxidasa, y se midió con el método del NBT. A la mezcla de reacción se añadió un tampón fosfato a pH 7.4 (0.1M) conteniendo xantina, NBT y las nitronas (0.1mM, concentración final), xantina oxidasa 40 µl (1.4 mL/ 60 mg, 0.07U/mL). Después de incubar por 10 min a temperatura ambiente, la absorbancia se registró a 560 nm. **Inhibición de la lipoxigenasa de soja *in vitro***. Las nitronas se disolvieron en DMSO y se incubaron con linoleato de sodio (0.1 mL) y 0.2 mL de una solución del enzima (0.1mg/mL). La conversion del linoleato de sodio en ácido 13-hidroperoxilinoleico a 234 nm se midió y comparó con NDGA. Las nitronas se añadieron al sustrato a diferentes

concentraciones. Las reacciones empezaron por adición de la misma cantidad del enzima a cada solución del sustrato conteniendo las nitronas.

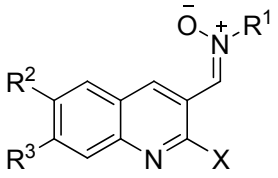
Ejemplo 1. Procedimiento general para la síntesis de las nitronas. Método A. A una disolución del aldehído en EtOH (0.14M) se añadió metil-2-nitropropano (2 equiv) y zinc (3 equiv). La mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC, y AcOH glacial (6 equiv) se añadió gota a gota, se agitó a temperatura ambiente durante 14 h, y a 0 ºC durante 2 h. El precipitado se filtró, lavó con EtOH, y purificó por cromatografía en columna. **Método B**. En un tubo de vidrio (20 mL), equipado con un septum, el aldehído, Na_2SO_4 (3 equiv) y trietilamina (2 equiv) se suspendieron en THF seco. A continuación, se añadió el hidrocloruro de hidroxilamina (2 equiv), la mezcla se agitó 30 sec, y se irradió en un aparato de microondas (250 W) a 90 ºC por 1 h. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con AcOEt, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó en cromatografía en columna.

Ejemplo 2. (*Z*)-*N*-[(2-Cloro-6-metilquinolin-3-il)metileno]-2-metillpropan-2-amina óxido (1). Siguiendo el **Método A**, la reacción de 2-cloro-6-metilquinolina-3-carbaldehído (300 mg, 1.46 mmol), 2-metil-2-nitropropano (0.32 mL, 2.92 mmol), Zn (290 mg, 4.38 mmol) y AcOH (0.50 mL, 8.75 mmol) en EtOH (8 mL), después de cromatografia en columna (hexano/ EtOAc, 85:15), dió la nitrona **1** (112 mg, 28%): pf 120-3 ºC; IR (KBr) ν_{max} 3436, 2967, 1548, 1364, 1333, 1185, 1131 cm^{-1}; RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.29 (s, 1H, H-4', Ar), 8.27 (s, 1H, N=CH), 7.85 (d, 1H, *J*= 8.8 Hz, H-8', Ar), 7.63 (s, 1H, H-5', Ar), 7.56 (d, 1H, *J*= 8.8 Hz, H-7', Ar), 2.52 (s, 3H, CH_3), 1.67 [s, 9H, $C(CH_3)_3$]; RMN de ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) δ 148.0 (Ar), 145.5 (Ar), 137.6 (Ar), 136.5 (C-4', Ar), 133.7 (C-7', Ar), 127.8, 127.7 (C-5', C-8', Ar), 127.2 (Ar), 125.4 (C=N), 122.7 (Ar), 72.3 [$C(CH_3)_3$], 28.3 [$C(CH_3)_3$)], 21.6 (CH_3); EM (IE) *m/z*: 276 $(M)^+$, 241, 185, 167, 57; EM (ESI) *m/z*: 277.0 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. para $C_{15}H_{17}ClN_2O$: C, 65.10; H, 6.19; N, 10.12; Cl, 12.81. Encontrado: C, 65.37; H, 5.91; N, 9.93; Cl, 13.07.

Ejemplo 3. (*Z*)-*N*-[(2-Cloro-6-metilquinolin-3-il)metileno]-1-fenilmetanamina óxido (2). Siguiendo el **Método B**, la reacción de 2-cloro-6-metilquinolina-3-carbaldehído (200 mg, 0.97 mmol), Na_2SO_4 (410 mg, 2.92 mmol), Et_3N (0.30 mL, 1.95 mmol) e hidrocloruro de *N*-benycilhidroxilamina (310 mg, 1.95 mmol) en THF (4 mL), después de column cromatografía en columna (hexano/EtOAc, 7:3), dió la nitrona **2** (192 mg, 64%): pf 154-6ºC; IR (KBr) ν_{max} 3436, 2918, 1569, 1555, 1429, 1342, 1180, 1146, 1048 cm^{-1}; RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.20 (s, 1H, H-4', Ar), 8.10 (s, 1H, N=CH), 7.84 (d, 1H, *J*= 8.3 Hz, H-8', Ar), 7.62 (s, 1H, H-5', Ar), 7.57 (d, 1H, *J*= 8.3 Hz, H-7', Ar), 7.54-7.51 (m, 2H, Ph), 7.47-7.41 (m, 3H, Ph), 5.16 (s, 2H, CH_2Ph), 2.52 (s, 3H, CH_3); RMN de ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) δ 147.4, 145.6, 137.7 (3Ar), 136.8 (C-4', Ar), 133.9 (C-7', Ar), 132.7 (Ph), 129.5, 129.4, 129.3, 129.1 (C=N, 3Ph), 127.8 (2Ar), 127.0 (C-8', Ar), 122.2 (Ar), 72.2 (CH_2Ph), 21.6 (CH_3); EM (IE) *m/z*: 310 $(M)^+$, 275, 91; EM (ESI) *m/z*: 311.0 $(M+H)^+$. Anal. Calcd. para $C_{18}H_{15}ClN_2O$: C, 69.57; H, 4.86; N, 9.01; Cl, 11.41. Encontrado: C, 69.52; H, 5.14; N, 9.30; Cl, 11.63.

REIVINDICACIONES

1. Derivados de quinolilnitronas de fórmula **I**



I

donde,

X representa halógeno, grupos amino substituidos o no, alcoxi como metoxi, etoxi, benciloxi, o tiofenilo.

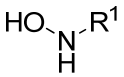
R^1, R^2 y R^3 representan independientemente un radical alquilo C1-C6 sustituido o no, grupo fenilo, o anillo aromático con uno o varios heteroátomos, y sustituido por grupos hydroxilo, metoxi, trifluorometilo, nitro, ciano, carbaldehído, carboxílico, ester carboxílico, halógeno, o radical alquilo C1-C6, sustituido o no, y que se encuentran en las posiciones C2', 3' ó 4' del anillo bencénico, o heterocíclico de cinco o seis eslabones, tal como furano, tiofeno, pirrol, piridina, piracina, piridacina, pirimidina, indol.

2. Derivados de quinolilnitronas de fórmula **I**, según la reivindicación **1**, que son:

(*Z*)-*N*-[(2-Cloro-6-metilquinolin-3-il)metileno]-2-metilpropan-2-amina óxido (**1**),

(*Z*)-*N*-[(2-Cloro-6-metilquinolin-3-il)metileno]-1-fenilmetanamina óxido (**2**)

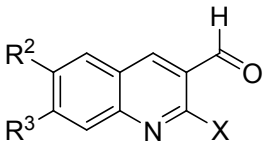
3. Procedimiento para la preparación de quinolilnitronas de fórmula **I**, según la reivindicación **1**, que consiste en hacer reaccionar *N*-alquil hidroxilaminas **II**



II

donde

R^1 representa un radical alquilo C1-C6 sustituido o no, grupo fenilo, o anillo aromático con uno o varios heteroátomos, y sustituido por grupos hydroxilo, metoxi, trifluorometilo, nitro, ciano, carbaldehído, carboxílico, ester carboxílico, halógeno, o radical alquilo C1-C6 sustituido o no, y que se encuentran en las posiciones C2', 3' ó 4' del anillo bencénico, o heterocíclico de cinco o seis eslabones, tal como furano, tiofeno, pirrol, piridina, piracina, piridacina, pirimidina, indol.



III

con aldehídos del tipo **III**, donde

X representa halógeno, grupos amino sustituido o no, alcoxi como metoxi, etoxi, benciloxi, o tiofenilo.

R^2 y R^3 representan un radical alquilo C1-C6 sustituido o no, grupo fenilo, o anillo aromático con uno o varios heteroátomos, y sustituido por grupos hydroxilo, metoxi, trifluorometilo, nitro, ciano, carbaldehído, carboxílico, ester carboxílico, halógeno, o radical alquilo C1-C6 sustituido o no, y que se encuentran en las posiciones C2', 3' ó 4' del anillo bencénico, o heterocíclico de cinco o seis eslabones, tal como furano, tiofeno, pirrol, piridina, piracina, piridacina, pirimidina, indol

4. Composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los productos de formula **I**, junto con excipientes farmacéuticamente apropiados, así como sus isómeros, hidratos, sales, polimorfos, y pro-fármacos farmacéuticamente aceptables.

5. Uso de quinolilnitronas de fórmula **I**, según la reivindicación **1**, para la preparación de un medicamento o formulación farmacéutica destinada al tratamiento del ictus, isquemia cerebral, enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer y de Parkinson, o la esclerosis lateral amiotrófica.

OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(21) N.º solicitud: 201131338

(22) Fecha de presentación de la solicitud: 01.08.2011

(32) Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

(51) **Int. Cl. :** ***C07D215/12*** (2006.01)
A61K31/47 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	(56) Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	ES 2044829 T3 (OKLAHOMA MEDICAL RESEARCH FOUNDATION)16.01.1995, Reivindicaciones	1-5
A	ES 2224660 T3 (RENOVIS, INC) 01.03.2005, Reivindicaciones	1-5
A	MAPLES, K.R. ET AL.:"Nitrone-related therapeutics. Potential of NXY-059 for the treatment of acute ischaemic stroke". CNS drugs. 2004, vol. 18 (15) páginas 1071-1084. resumen y figura 1.	1-5
A	ES 2185797 T3 (AVENTIS PHARMACEUTICAL INC.) 01.05.2003, Reivindicaciones	1-5

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	Examinador	Página
29.10.2012	**H. Aylagas Cancio**	1/4

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, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, NPL, REGISTRY, HCAPLUS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 29.10.2012

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	1-5	**SI**
	Reivindicaciones		**NO**
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	1-5	**SI**
	Reivindicaciones		**NO**

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	ES 2044829T3 (OKLAHOMA MEDICAL RESEARCH FOUNDATION)	16.01.1995
D02	ES 2224660 T3 (RENOVIS, INC)	01.03.2005
D03	MAPLES, K.R. ET AL.:"Nitrone-related therapeutics. Potential of NXY-059 for the treatment of acute ischaemic stroke". CNS drugs. 2004, vol. 18 (15) páginas 1071-1084. resumen y figura 1.	
D04	ES 2185797 T3 (AVENTIS PHARMACEUTICAL INC.)	01.05.2003

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente solicitud se refiere a derivados de quinolilnitronas de fórmula I, composiciones farmacéuticas que los contienen, procedimiento de obtención y su uso para el tratamiento del ictus, isquemia cerebral y enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer y de Parkinson, o la esclerosis lateral amiotrófica.

Los documentos D1- D3 se refieren a derivados de aril nitronas utilizados en el tratamiento de los trastornos neuronales progresivos como la enfermedad de Alzheimer (ver reivindicaciones del documento D1), el documento D2 se refiere al tratamiento de trastornos intestinales inflamatorios como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn y el documento D3 a los compuesto PBN y NXY-059 en el tratamiento del daño isquémico y en las enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Parkinson y Alzheimer. El documento D4 se refiere a nitronas cíclicas y composiciones farmacéuticas que las contienen y su uso en tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, en infartos de miocardio y en aterosclerosis.

Por lo tanto, a la vista de los documentos citados, en ninguno de ellos se citan derivados que tengan el anillo de quinolina unido a una nitrona, es decir compuestos quinolilnitronas de estructura de fórmula I de la reivindicación 1 de la presente solicitud.

En consecuencia, la materia correspondiente a las reivindicaciones 1-5 de la presente solicitud, tienen novedad y actividad inventiva según los artículos 6.1 y 8.1 de la L.P