

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 507**

51 Int. Cl.:

A61K 31/47	(2006.01)	C07D 215/38	(2006.01)
A61K 31/4709	(2006.01)	C07D 215/40	(2006.01)
A61K 31/496	(2006.01)	C07D 215/48	(2006.01)
A61K 31/5377	(2006.01)	C07D 401/04	(2006.01)
A61K 31/55	(2006.01)	C07D 401/06	(2006.01)
A61P 25/00	(2006.01)	C07D 405/04	(2006.01)
A61P 25/16	(2006.01)	C07D 409/04	(2006.01)
A61P 43/00	(2006.01)	C07D 215/22	(2006.01)
C07D 215/20	(2006.01)		
C07D 215/26	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2009 E 09830467 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2015 EP 2364706**

54 Título: **Agente farmacéutico que comprende un compuesto de quinolona**

30 Prioridad:

05.12.2008 JP 2008310716

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

24.09.2015

73 Titular/es:

**OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
9, Kanda-Tsukasa-machi 2-chome Chiyoda-ku
Tokyo 101-8535, JP**

72 Inventor/es:

**OTSUBO, KENJI;
OCHI, YUJI;
NAKAI, MASAMI;
MORI, ATSUSHI y
MATSUZAKI, TAKAYUKI**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 546 507 T3

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

DESCRIPCIÓN

Agente farmacéutico que comprende un compuesto de quinolona.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un agente terapéutico y/o profiláctico para enfermedades neurodegenerativas, enfermedades inducidas por una disfunción neurológica, o enfermedades inducidas por un deterioro de la función mitocondrial, comprendiendo el agente un compuesto de quinolona o una sal del mismo como principio activo.

10

Antecedentes de la técnica

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa progresiva y crónica que generalmente se desarrolla a partir de la mediana edad. Entre los síntomas iniciales se incluyen temblores unilaterales en reposo, acinesia y rigidez. Los temblores, acinesia y rigidez se consideran los tres signos principales de la enfermedad de Parkinson y cada uno de ellos está causado por la muerte selectiva de neuronas dopaminérgicas que se proyectan desde la sustancia negra hasta el cuerpo estriado. La etiología de la enfermedad todavía no se conoce; sin embargo, la evidencia acumulada sugiere que alteraciones del sistema generador de energía acompañadas de una función mitocondrial anormal de las neuronas dopaminérgicas nigroestriales desencadenan el trastorno neurodegenerativo de la enfermedad. La disfunción mitocondrial se ha considerado posteriormente que causa estrés oxidativo y un fallo de la homeostasis del calcio, resultando de esta manera en neurodegeneración (NPL 1).

15

20

25

30

35

Los tratamientos de la enfermedad de Parkinson se clasifican en términos generales en control médico (medicación) y control quirúrgico (operación estereotáxica). De ellos, la medicación es una terapia establecida y se considera un tratamiento básico. En la medicación, se utiliza un agente terapéutico sintomático para compensar la función neuronal dopaminérgica nigroestriatal desnaturalizada por la enfermedad de Parkinson. La L-dopa muestra los efectos terapéuticos más notables. Se afirma que ningún agente supera la efectividad de la L-dopa. Actualmente se utiliza L-dopa conjuntamente con un inhibidor de la dopa descarboxilasa para bloquear el metabolismo de la misma en la periferia y se han obtenido los efectos clínicos deseados.

Sin embargo, el tratamiento de L-dopa presenta desventaja en el aspecto de que, tras varios años de uso, se produce una recurrencia de los trastornos del movimiento, tales como discinesia, y se pierde la sostenibilidad y estabilidad de los efectos del fármaco, resultando en fluctuaciones dentro de cada día. Además, los efectos secundarios, incluyendo problemas digestivos tales como náuseas y vómitos producidos por la liberación excesiva de dopamina; problemas en órganos circulatorios tales como hipotensión ortostática, taquicardia y arritmia, y manifestaciones neurológicas tales como alucinaciones, delirios y distracciones, han sido motivo de preocupación.

40

45

De esta manera, con el fin de reducir la dosis de la preparación de L-dopa y reducir de esta manera los efectos secundarios, se utilizan terapias multifármaco, en las que se utilizan en combinación agonistas de receptores de la dopamina, inhibidores enzimáticos del metabolismo de la dopamina, liberadores de dopamina, agentes anticolinérgicos centrales y similares. Aunque estos avances terapéuticos mejoran notablemente el pronóstico, todavía no existe una curación fundamental de la enfermedad de Parkinson y de otras enfermedades neurodegenerativas. La medicación debe tomarse durante el resto de la vida del paciente y de la monoterapia de L-dopa pueden resultar las desventajas anteriormente indicadas, es decir, una eficacia reducida durante la administración a largo plazo, efectos secundarios y la progresión incontrolada de la enfermedad. Además, resulta difícil esperar efectos drásticos, ni siquiera con la utilización de terapias multifármaco.

50

55

60

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que afecta a diversas funciones cognitivas, causando principalmente alteraciones de la memoria. Patológicamente la enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la degeneración de sinapsis o neuronas en el hipocampo y el córtex cerebral y la acumulación de dos tipos de fibrillas anormales, es decir, las placas seniles y los cambios en las neurofibrillas. Aunque la etiología de la enfermedad no se entiende por completo, la proteína β amiloide ($A\beta$), que se deriva de la proteína precursora del amiloide (PPA) mediante diversos mecanismos, es conocido que desempeña un papel importante. Actualmente se utilizan inhibidores de la colinesterasa (tacrina, Aricept, rivastigmina y galantamina) en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer para mejorar los síntomas, debido a que el sistema nervioso acetilcolinérgico en el cerebro participa en la función cognitiva, y se observan déficits marcados en el sistema acetilcolinérgico en la enfermedad de Alzheimer. Los antagonistas de receptores del N-metil-D-aspartato glutamato (memantina) también se utilizan debido a que la hiperexcitabilidad del mecanismo de neurotransmisión del glutamato se asocia a degeneración o alteración neuronal. Sin embargo, ni la monoterapia ni la terapia de combinación con estos fármacos ha producido suficientes efectos terapéuticos, ni son capaces de detener la progresión de la enfermedad. Además, se observan síntomas gastrointestinales, tales como náuseas y diarreas, como efectos secundarios de la colinesterasa.

65

Con respecto a los trastornos neurodegenerativos isquémicos inducidos por infartos cerebrales, tales como el infarto cerebral aterotrombótico, el infarto lagunar, el embolismo cerebral cardiogénico, etc., se está incrementando rápidamente la utilización de terapia trombolítica muy precoz utilizando el activador tisular del plasminógeno (APt).

Sin embargo, esta terapia adolece de muchos problemas, incluyendo una ventana temporal de tan sólo tres horas después de la aparición de la enfermedad, complicaciones hemorrágicas, etc.

5 En Japón, se utiliza un secuestrador de radicales libres, la edaravona, para la terapia de protección cerebral. Aunque la edaravona puede utilizarse concomitantemente con el APT, no se han obtenido suficientes resultados clínicos.

10 De acuerdo con lo expuesto anteriormente, existe una fuerte necesidad de un agente farmacéutico con un nuevo mecanismo de acción, o un neuroprotector para prevenir la degeneración o alteración neural a partir de su etiología, tal como una función mitocondrial anormal, etc.

15 La LTP 1 da a conocer un compuesto de quinolona o una sal del mismo que resulta eficaz como agente anticáncer; sin embargo, la LTP 1 no enseña que el compuesto o una sal del mismo resulte eficaz como agente terapéutico y/o profiláctico para enfermedades neurodegenerativas, enfermedades inducidas por disfunción neurológica, o enfermedades inducidas por el deterioro de la función mitocondrial.

20 Además, la LTP 2 da a conocer un compuesto de quinolona que resulta eficaz para prevenir la proliferación íntima; sin embargo, la LTP 2 no enseña que el compuesto resulte eficaz como agente terapéutico y/o profiláctico para enfermedades neurodegenerativas, enfermedades inducidas por disfunción neurológica, o enfermedades inducidas por el deterioro de la función mitocondrial.

Lista de referencias

Literatura de patentes

25 LTP 1: WO 2001/012607
LTP 2: WO 2002/022074

Literatura no de patentes

30 LNP: Ann. N.Y. Acad. Sci. 991:111-119, 2003.

Jin *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 18(14):4092-4094, 13 de junio de 2008, describen la síntesis de azaisoflavonas y examina sus actividades inhibitoras de la producción de NO en microglía activadas. Se cree que dicha actividad inhibitora es un mecanismo para la acción neuroprotectora.

35 El documento WO 98/17662 A1 se refiere a la utilización de un compuesto azaisoflavona de una fórmula específica, que presenta un grupo hidroxilo en la posición 5, en el tratamiento de determinadas enfermedades (en particular, enfermedades asociadas a la proliferación celular) y en la inhibición de las proteína quinasa.

40 El documento WO 2008/150029 (A1) es un documento pospublicado según lo dispuesto en el artículo 54(3) EPC y describe un compuesto quinolona de una fórmula específica, que suprime la progresión de la disfunción neurológica mediante la inhibición de la progresión crónica de la enfermedad de Parkinson o la protección de las neuronas dopaminérgicas de la etiología de la enfermedad.

45 El documento WO 2009/053799 es un documento pospublicado según lo dispuesto en el artículo 54(3) EPC y se refiere a compuestos de quinolona y de cinolinona para la utilización como moduladores de receptores cannabinoides, en particular moduladores de receptores de canabinoide 1 (CB1) o canabinoide 2 (CB2). Se considera que los compuestos resultan útiles para tratar enfermedades, condiciones y/o trastornos modulados por un receptor de canabinoide (tales como dolor, trastornos neurodegenerativos, trastornos de la alimentación, pérdida o control del peso y obesidad).

50 El documento WO 99/32449 se refiere a compuestos de una fórmula específica que presenta un anillo A condensado con un anillo de benceno con sustitución de di-OR, en el que A es un heterociclo ortocondensado sustituido opcionalmente con alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁₋₄) o -COOR', y sustituido necesariamente con un grupo -B-Cy, en el que B es metileno, etileno, amino, CONH o un enlace y es un heterociclo de 5 o 6 elementos que contiene entre 1 y 3 átomos de nitrógeno sustituidos opcionalmente con uno o más halógenos. Estos compuestos son inhibidores de PDE4 y de TNF-alfa.

60 Xiao *et al.*, ChemMedChem. 3(7):1077-1082, 2008, describen la síntesis, actividad antiproliferativa y relaciones estructura-actividad de las 3-aril-1H-quinolín-4-onas.

Kazutoshi Nakano *et al.*, Igaku no Ayumi 255, nº 6, 10, páginas 501 a 506, describen investigaciones sobre el papel de las mitocondrias en la muerte celular.

Sumario de la invenciónProblema técnico

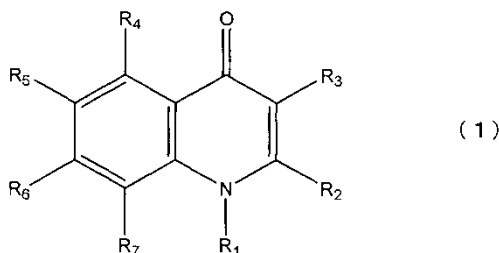
- 5 Un objetivo de la presente invención es proporcionar un agente terapéutico y/o profiláctico que inhiba la progresión crónica de la enfermedad de Parkinson o que proteja las neuronas dopaminérgicas de la enfermedad misma, suprimiendo de esta manera la progresión de la disfunción neurológica, de manera que se prolongue el periodo de tiempo hasta la administración de L-dopa, mejorando también la función neuronal.
- 10 Otro objetivo de la invención es proporcionar un agente farmacéutico que resulte útil en el tratamiento de enfermedades que inducen la muerte celular, y más concretamente, proporcionar un agente farmacéutico que presente eficacia en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, o que mejore la disfunción o déficits neurológicos inducidos por la apoplejía cerebral.

15 Solución al problema

En el contexto de la presente invención se ha realizado una amplia investigación con el fin de conseguir el objetivo anteriormente indicado. En consecuencia, han tenido éxito en la producción de un compuesto representado por la fórmula (1) mostrada posteriormente, que protege y mejora la función mitocondrial, y/o protege las neuronas y repara la función neuronal. La presente invención se ha llevado a cabo basándose en los resultados anteriormente indicados.

La invención proporciona un agente terapéutico y/o profiláctico que comprende un compuesto de quinolona y un método para el tratamiento y/o prevención de enfermedades tal como las indicadas en los Ítems 1 a 4 siguientes.

25 [Ítem 1] Un compuesto de quinolona representado por la fórmula (1) para la utilización en la terapia y/o profilaxis de enfermedades neurodegenerativas, enfermedades inducidas por disfunción neurológica, o enfermedades inducidas por el deterioro de la función mitocondrial:



30 o una sal del mismo, en el que:

35 R₁ representa hidrógeno,
R₂ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆, y

R₃ representa fenilo, naftilo, piridilo, furilo, tienilo, indolilo, benzodioxolilo o benzotienilo, en el que el anillo aromático o heterocíclico representado por R₃ puede sustituirse con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de los sustituyentes (1) a (6) a continuación:

- 40 (1) alquilo C₁-C₆,
(2) alquilo C₁-C₆ sustituido con halógeno,
(3) alcoxi C₁-C₆,
(4) alcoxi C₁-C₆ sustituido con halógeno,
45 (5) fenilo que presenta opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆, y
(6) halógeno,

50 R₄ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido con halógeno, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, fenilo, cicloalquilo C₃-C₈, o carbamoilo que presenta opcionalmente uno o dos grupos alquilo C₁-C₆,

55 R₅ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halógeno, alcoxi C₁-C₆, benzoilamino o imidazolilo,
R₆ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆, y
R₇ representa cualquier de los grupos (1) a (17) a continuación:

- (1) alquilo C₁-C₆,

- 5 (2) alcoxi C₁-C₆,
 (3) fenoxi,
 (4) ciclo-alquiloxi C₃-C₈,
 (5) halógeno,
 (6) alquiltio C₁-C₆,
- (7) amino que presenta opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₈,
- 10 (8) carbamoilo que presenta opcionalmente uno o dos grupos alquilo C₁-C₆,
 (9) pirrolidinilo,
 (10) azepanilo,
 (11) morfolinilo,
 (12) piperazinilo que presenta opcionalmente uno o dos grupos alquilo C₁-C₆,
 15 (13) imidazolilo que presenta opcionalmente uno o dos grupos alquilo C₁-C₆,
 (14) furilo,
 (15) tienilo,
 (16) benzotienilo, y
 (17) pirrolidinilcarbonilo.

20 [Ítem 2] El compuesto de quinolona para la utilización según el Ítem 1, en el que la enfermedad neurodegenerativa se selecciona de entre el grupo que consiste en enfermedad de Parkinson, síndrome de Parkinson, parkinsonismo juvenil, degeneración estriatonigral, parálisis supranuclear progresiva, acinesia pura, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, enfermedad priónica, degeneración corticobasal, enfermedad difusa con cuerpos de Lewy,
 25 enfermedad de Huntington, corea-acantocitosis, corea hereditaria benigna, coreoatetosis paroxística, temblores esenciales, mioclonía esencial, síndrome de Gilles de la Tourette, síndrome de Rett, balismo degenerativo, distonía muscular deformante, atetosis, tortícolis espasmódica, síndrome de Meige, parálisis cerebral, enfermedad de Wilson, enfermedad de Segawa, síndrome de Hallwvorden-Spatz, distrofia neuroaxonal, atrofia palidal, degeneración espinocerebelosa, atrofia cortical cerebral, atrofia cerebelosa de tipo Holmes, atrofia olivopontocerebelosa, atrofia olivopontocerebelosa hereditaria, enfermedad de Joseph, atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana, enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, ataxia de Friedreich, síndrome de Roussy-Levy, síndrome de May-White, ataxia cerebelosa congénita, ataxia episódica hereditaria, ataxia-telangiectasia, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis bulbar progresiva, atrofia muscular progresiva espinal, atrofia muscular espinobulbar, enfermedad de Werdnig-Hoffmann, enfermedad de Kugelberg-Welander, paraparesis espástica hereditaria, siringomielia, siringobulbia,
 30 malformación de Arnold-Chiari, síndrome de la persona rígida, síndrome de Klippel-Feil, síndrome de Fazio-Londe, mielopatía inferior, síndrome de Dandy-Walker, espina bífida, síndrome de Sjogren-Larsson, mielopatía por radiación, degeneración macular relacionada con la edad y apoplejía cerebral seleccionada de entre el grupo que consiste de infarto cerebral y hemorragia cerebral y/o disfunción o déficits neurológicos asociados.

40 [Ítem 3] El compuesto de quinolona para la utilización según el Ítem 1, en el que la enfermedad inducida por disfunción neurológica se selecciona de entre el grupo que consiste de lesión de la médula espinal, neuropatía inducida por quimioterapia, neuropatía diabética, daño por radiación y una enfermedad desmielinizante seleccionada de entre el grupo que consiste en esclerosis múltiple, encefalomielitis diseminada aguda, mielitis transversa, leucoencefalopatía multifocal progresiva, panencefalitis esclerosante subaguda, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y síndrome de Guillain-Barre.

50 [Ítem 4] El compuesto de quinolona para la utilización según el Ítem 1, en el que la enfermedad inducida por deterioro de la función mitocondrial se selecciona de entre el grupo que consiste en síndrome de Pearson, diabetes, sordera, migraña maligna, enfermedad de Lever, MELAS, MERRF, síndrome de solapamiento de MERRF/MELAS, NARP, miopatía pura, cardiomiopatía mitocondrial, miopatía, demencia, ataxia gastrointestinal, anemia sideroblástica adquirida, pérdida de la audición inducida por aminoglucósidos, deficiencia de complejo III debida a variantes heredadas de citocromo b, lipomatosis simétrica múltiple, ataxia, mioclono, retinopatía, MNGIE, enfermedad de ANT1, enfermedad de Twinkle, enfermedad de POLG, mioglobinuria recurrente, SANDO, ARCO, deficiencia de complejo I, deficiencia de complejo II, atrofia del nervio óptico, deficiencia infantil fatal de complejo IV,
 55 síndrome de la deficiencia de ADN mitocondrial, encefalomielopatía de Leigh, síndrome de oftalmoplejía externa progresiva crónica (OEPC), síndrome de Kearns-Sayre, encefalopatía, lactacidemia, mioglobinuria, enfermedades mitocondriales inducidas farmacológicamente, esquizofrenia, trastorno de depresión mayor, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, episodio mixto, trastornos distímicos, depresión atípica, trastornos afectivos estacionales, depresión postparto, depresión menor, trastorno depresivo breve recurrente, depresión intratable, depresión crónica,
 60 depresión doble e insuficiencia renal aguda.

Cada grupo en la fórmula (1) se describe específicamente después.

65 El término "inferior" se refiere a un grupo que presenta entre 1 y 6 carbonos (preferentemente entre 1 y 4 carbonos), a menos que se indique lo contrario.

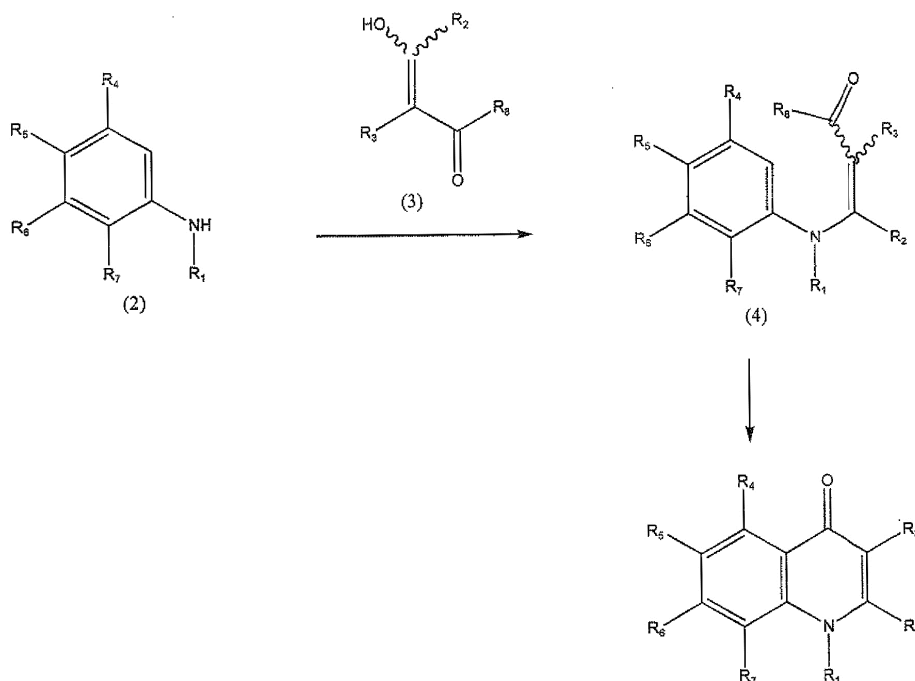
- Entre los ejemplos de grupos de alquilo inferior se incluyen grupos de alquilo C_{1-6} (preferentemente C_{1-4}) lineales o ramificados, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, n-pentilo, 1-etilpropilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, isohexilo, 3-metilpentilo, etc.
- 5 Entre los ejemplos de grupos cicloalquilo C_3-C_8 se incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, etc.
- 10 Entre los ejemplos de grupos de alquilo inferior cicloalquilo C_3-C_8 se incluyen los grupos de alquilo inferior que presentan uno a tres grupos de cicloalquilo C_3-C_8 (preferentemente uno) indicados anteriormente.
- 15 Entre los ejemplos de grupos de alcoxi inferior se incluyen grupos de alcoxi C_{1-6} (preferentemente C_{1-4}) lineales o ramificados, tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, *terc*-butoxi, *sec*-butoxi, n-pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, n-hexiloxi, isohexiloxi, 3-metilpentiloxi, etc.
- Entre los ejemplos de grupos de alcoxi inferior alquilo inferior se incluyen los grupos de alquilo inferior que presentan uno a tres grupos de alcoxi inferior (preferentemente uno) indicados anteriormente.
- 20 Entre los ejemplos de átomos de halógeno se incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.
- 25 Entre los ejemplos de grupos de alquilo inferior sustituidos con halógeno se incluyen los grupos de alquilo inferior que presentan uno a siete átomos de halógeno, preferentemente uno a tres átomos de halógeno. Entre los ejemplos de los mismos se incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, bromometilo, dibromometilo, diclorofluorometilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, heptafluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, heptafluoroisopropilo, 3-cloropropilo, 2-cloropropilo, 3-bromopropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, 4,4,4,3,3-pentafluorobutilo, 4-clorobutilo, 4-bromobutilo, 2-clorobutilo, 5,5,5-trifluoropentilo, 5-cloropentilo, 6,6,6-trifluorohexilo, 6-clorohexilo, perfluorohexilo, etc.
- 30 Entre los ejemplos de grupos de alcoxi inferior sustituidos con halógeno se incluyen los grupos de alcoxi inferior que presentan uno a siete átomos de halógeno, preferentemente uno a tres átomos de halógeno. Entre los ejemplos de los mismos se incluyen fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, bromometoxi, dibromometoxi, diclorofluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi, heptafluoropropoxi, heptafluoroisopropoxi, 3-cloropropoxi, 2-cloropropoxi, 3-bromopropoxi, 4,4,4-trifluorobutoxi, 4,4,4,3,3-pentafluorobutoxi, 4-clorobutoxi, 4-bromobutoxi, 2-clorobutoxi, 5,5,5-trifluoropentoxi, 5-cloropentoxi, 6,6,6-trifluorohexiloxi, 6-clorohexiloxi, etc.
- 35 Entre los ejemplos de grupos de alquiltio inferior se incluyen grupos de alquiltio, en los que la fracción alquilo es el grupo de alquilo inferior indicado anteriormente.
- 40 Entre los ejemplos de grupos fenilo que presentan opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo inferior y alcoxi inferior se incluyen grupos de fenilo que presentan opcionalmente uno a tres (preferentemente uno o dos) grupos seleccionados de entre el grupo que consiste en los grupos de alquilo inferior y los grupos de alcoxi inferior indicados anteriormente.
- 45 Entre los ejemplos de grupos carbamoilo que presentan opcionalmente uno o más grupos de alquilo inferior se incluyen grupos de carbamoilo que presentan opcionalmente uno o dos grupos de alquilo inferior indicados anteriormente.
- 50 Entre los ejemplos de grupos amino que presentan opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en grupos de alquilo inferior, grupos de alcoxi inferior alquilo inferior y grupos de cicloalquilo C_3-C_8 se incluyen grupos amino que presentan opcionalmente uno o dos grupos seleccionados de entre el grupo que consiste de los grupos de alquilo inferior, los grupos de alcoxi inferior alquilo inferior y los grupos de cicloalquilo C_3-C_8 indicados anteriormente.
- 55 Entre los ejemplos de grupos piperazinilo que presentan opcionalmente uno o dos grupos de alquilo inferior se incluyen los grupos piperazinilo que presentan opcionalmente uno o dos grupos de alquilo inferior (preferentemente uno) indicados anteriormente.
- 60 Entre los ejemplos de grupos imidazolilo que presentan opcionalmente uno o dos grupos de alquilo inferior se incluyen grupos imidazolilo que presentan opcionalmente uno o dos grupos de alquilo inferior (preferentemente uno) indicados anteriormente.
- Entre los ejemplos de grupos de alcoxi inferior alquilo inferior se incluyen los grupos de alquilo inferior que presentan uno a tres grupos de alcoxi inferior (preferentemente uno) indicados anteriormente.
- 65 Entre los ejemplos de grupos cicloalquiloxi C_3-C_8 se incluyen grupos en los que los grupos de cicloalquilo C_3-C_8

indicados anteriormente se encuentran unidos a un átomo de oxígeno.

El procedimiento para producir el compuesto de la invención se describe posteriormente en detalle.

- 5 El compuesto de quinolona representado por la fórmula (1) (en lo sucesivo denominado también compuesto (1)) puede producirse mediante diversos métodos; por ejemplo, mediante un método según el Esquema de reacción 1 a continuación.

10 Esquema de reacción 1



en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 son tal como se ha definido anteriormente, y R_8 representa un grupo de alcoxi inferior.

- 15 El grupo de alcoxi inferior representado por R_8 en la fórmula (3) presenta la definición indicada anteriormente.

20 El compuesto representado por la fórmula (2) se hace reaccionar con el compuesto representado por la fórmula (3) en un solvente inerte o sin utilizar ningún solvente, en presencia o en ausencia de un catalizador ácido, proporcionando de esta manera un compuesto intermedio representado por la fórmula (4). A continuación, el compuesto resultante se ciciza para producir el compuesto representado por la fórmula (1).

25 Entre los ejemplos de solventes inertes se incluyen el agua; éteres, tales como dioxano, tetrahydrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, dimetil-éter de dietilenglicol y dimetil-éter de etilenglicol; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol e isopropanol, y solventes polares tales como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), triamida hexametilfosfórica y acetonitrilo. Estos solventes inertes pueden utilizarse individualmente o en combinaciones de dos o más.

30 Pueden utilizarse diversos tipos de catalizadores ácidos conocidos, incluyendo el ácido toluenosulfónico, el ácido metanosulfónico, el ácido xilenosulfónico, el ácido sulfúrico, el ácido acético glacial, el trifluoruro de boro, los intercambiadores de iones ácidos, etc. Estos catalizadores ácidos pueden utilizarse individualmente o en combinaciones de dos o más.

35 Entre dichos ácidos, se utilizan preferentemente los intercambiadores iónicos ácidos. Entre los ejemplos de intercambiadores de iones ácidos se incluyen intercambiadores de cationes poliméricos disponibles en el mercado, tales como Lewatit S100, Zeokarb 225, Dowex 50, Amberlite IR120 o Amberlyst 15 y polímeros de ácido estireno-sulfónico similares; Lewatit PN, Zeo-karb 215 o 315 y condensados de ácido polisulfónico similares; Lewatit CNO, Duolite CS100 y resinas de ácido carboxílico m-fenólicas similares, o Permutit C, Zeo-karb 226 o Amberlite IRC 50, y poliacrilatos similares. De entre ellos, resulta particularmente preferido Amberlyst 15.

40 El catalizador ácido habitualmente se utiliza en una cantidad de entre 0,0001 y 100 moles, preferentemente de entre 0,5 y 6 moles, por cada mol del compuesto de fórmula (2).

En el Esquema de reacción 1, el compuesto de fórmula (3) se utiliza habitualmente en una cantidad de por lo menos aproximadamente 1 mol, preferentemente de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 moles, por cada mol del compuesto de fórmula (2).

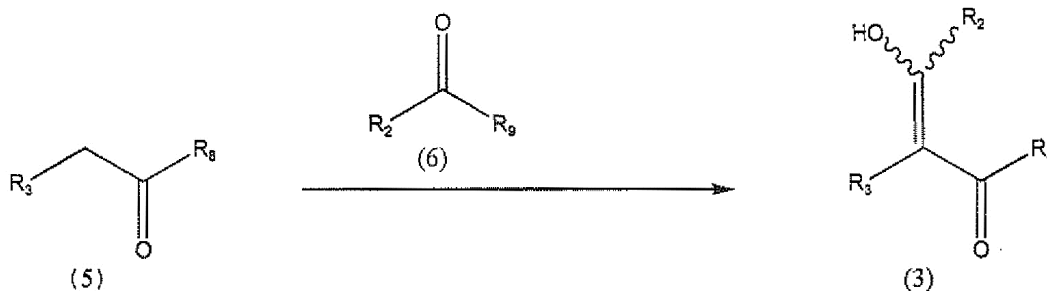
La reacción puede llevarse a cabo bajo presión normal, bajo una atmósfera de gas inerte, incluyendo nitrógeno, argón, etc., o bajo presión incrementada.

La reacción se produce habitualmente a una temperatura de entre la ambiente y 200°C, y preferentemente entre la temperatura ambiente y 150°C. Durante la reacción, se lleva a cabo la eliminación azeotrópica del agua hasta completarse la generación del agua de reacción. La reacción habitualmente se finaliza en aproximadamente 1 a aproximadamente 30 horas.

El procedimiento para producir el compuesto de fórmula (1) mediante una reacción de ciclización del compuesto intermedio representado por la fórmula (4) puede llevarse a cabo calentando el compuesto en un solvente, tal como éter difenílico, o mediante calentamiento del compuesto en ausencia de un solvente. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de entre 150°C y 300°C durante 5 minutos a 2 horas.

El compuesto representado por la fórmula (2), utilizado como materia prima en el Esquema de reacción 1, es un compuesto conocido o puede generarse fácilmente utilizando un compuesto conocido. El compuesto representado por la fórmula (3) incluye un nuevo compuesto, y el compuesto se prepara siguiendo, por ejemplo, el método mostrado en el Esquema de reacción 2 indicado a continuación.

Esquema de reacción 2



en la que R_2 , R_3 y R_8 son tal como se ha definido anteriormente, y R_9 representa un grupo de alcoxi inferior.

El grupo de alcoxi inferior representado por R_9 en la fórmula (6) presenta la definición indicada anteriormente.

El compuesto representado por la fórmula (3) puede producirse mediante la reacción del compuesto representado por la fórmula (5) con el compuesto representado por la fórmula (6) en un solvente inerte o sin utilizar ningún solvente, en presencia o en ausencia de un compuesto básico.

Entre los ejemplos de solventes inertes se incluyen el agua; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, dimetil-éter de dietilenglicol y dimetil-éter de etilenglicol; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol e isopropanol; cetonas, tales como acetona y metil-etil-cetona, y solventes polares, tales como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), triamida hexametilfosfórica y acetonitrilo. Estos solventes inertes pueden utilizarse individualmente o en combinaciones de dos o más.

Como compuesto básico pueden utilizarse diversas bases inorgánicas y bases orgánicas conocidas.

Entre las bases inorgánicas se incluyen, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de cesio e hidróxido de litio; carbonatos de metal alcalino, tales como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, y carbonato de litio; hidrogenocarbonatos de metal alcalino, tales como hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato sódico e hidrogenocarbonato potásico; metales alcalinos, tales como sodio y potasio, amidas, tales como amida sódica; e hidruros de metal alcalino, tales como hidruro sódico e hidruro potásico.

Entre las bases orgánicas se incluyen, por ejemplo, alcóxidos inferiores de metal alcalino, tales como metóxido sódico, etóxido sódico, t-butóxido sódico, metóxido potásico, etóxido potásico y t-butóxido potásico; y aminas, tales como trietilamina, tripropilamina, piridina, quinolina, piperidina, imidazol, N-etil-diisopropilamina, dimetilaminopiridina, trimetilamina, dimetilalanilina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-

eno (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), etc.

5 Dichos compuestos básicos pueden utilizarse individualmente o en combinaciones de dos o más. Más preferentemente, entre los compuestos básicos utilizados en la reacción se incluyen bases inorgánicas, tales como hidruro sódico e hidruro potásico.

Habitualmente se utiliza un compuesto básico en una cantidad de entre 1 y 10 moles, preferentemente de entre 1 y 6 moles, por cada mol del compuesto de fórmula (5).

10 En el Esquema de reacción 2, el compuesto de fórmula (6) se utiliza habitualmente en una cantidad de por lo menos aproximadamente 1 mol, preferentemente de entre 1 y aproximadamente 5 moles, por cada mol del compuesto de fórmula (5).

15 La reacción puede llevarse a cabo bajo presión normal, bajo una atmósfera de gas inerte, incluyendo nitrógeno, argón, etc., o bajo presión incrementada.

La reacción habitualmente se produce a una temperatura de entre la ambiente y 200°C, y preferentemente de entre la ambiente y 150°C, y habitualmente se completa en aproximadamente 1 a aproximadamente 30 horas.

20 Los compuestos representados por las fórmulas (5) y (6) que se utilizan como materias primas en el Esquema de reacción 2 son compuestos conocidos fácilmente disponibles.

25 Los compuestos de materia prima utilizados en cada uno de los esquemas de reacción descritos anteriormente pueden incluir sales adecuadas y los compuestos objetivo obtenidos mediante cada una de las reacciones pueden formar sales adecuadas. Entre estas sales preferentes se incluyen las sales preferentes siguientes del Compuesto (1).

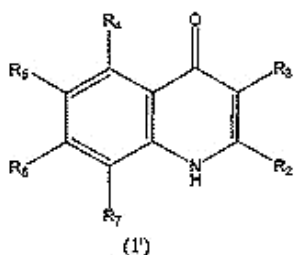
30 Las sales adecuadas de compuesto (1) son sales farmacológicamente aceptables, incluyendo, por ejemplo, sales de bases inorgánicas, tales como sales metálicas, incluyendo sales de metal alcalino (por ejemplo sales sódicas, sales potásicas, etc.) y sales de metal alcalino-térreo (por ejemplo sales de calcio, sales de magnesio, etc.), sales amónicas, carbonatos de metal alcalino (por ejemplo carbonato de litio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, etc.), hidrogenocarbonatos de metal alcalino (por ejemplo hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, etc.) e hidróxidos de metal alcalino (por ejemplo hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de cesio, etc.), sales de bases orgánicas, tales como tri-alquil (inferior)-amina (por ejemplo trimetilamina, trietilamina, N-etildiisopropilamina, etc.), piridina, quinolina, piperidina, imidazol, picolina, dimetilaminopiridina, dimetilnilina, N-alquil(inferior)-morfolina (por ejemplo N-metilmorfolina, etc.), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO); sales de ácido inorgánico, tales como hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato, nitrato y fosfato, y sales de ácido orgánico, tales como formato, acetato, propionato, oxalato, malonato, succinato, fumarato, maleato, lactato, malato, citrato, tartrato, carbonato, picrato, metanosulfonato, etanosulfonato, p-toluenosulfonato y glutamato.

45 Además, se añadieron compuestos en una forma en la que un solvente (por ejemplo hidrato, etanolato, etc.) se añadió a las materias primas y el compuesto objetivo mostrado en cada uno de los esquemas de reacción también se encuentran incluidos en cada una de las fórmulas generales. Puede mencionarse el hidrato como solvato preferente.

50 Cada uno de los compuestos objetivo obtenidos según los esquemas de reacción anteriormente indicados pueden aislarse y purificarse a partir de la mezcla de reacción mediante, por ejemplo, enfriamiento de la mezcla de reacción, en primer lugar realizando un procedimiento de aislamiento, tal como filtración, concentración, extracción, etc., para separar un producto de reacción en bruto, y después sometiendo el producto de reacción en bruto a un procedimiento de purificación habitual, tal como cromatografía de columna, recristalización, etc.

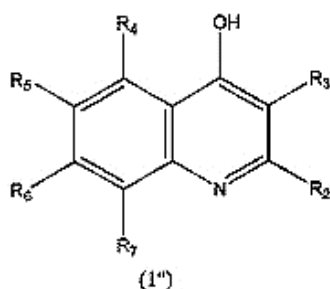
55 El compuesto representado por la fórmula (1) según la presente invención incluye naturalmente isómeros geométricos, estereoisómeros, isómeros ópticos e isómeros similares.

60 Deben indicarse los puntos siguientes con respecto al compuesto de fórmula (1) mostrado anteriormente. Concretamente, en el caso de que R₁ de fórmula (1) represente un átomo de hidrógeno, el compuesto incluye un tautómero del anillo quinolona. Es decir, en el compuesto de quinolona de fórmula (1), en el caso de que R₁ represente un átomo de hidrógeno (1'),



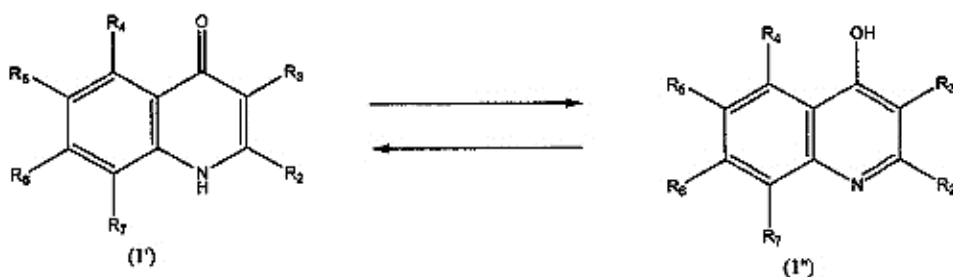
en la que R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ son tal como se ha definido anteriormente, el compuesto del tautómero puede representarse por la fórmula (1''),

5



en la que R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ son tal como se ha definido anteriormente. Es decir, ambos compuestos representados por las fórmulas (1') y (1'') se encuentran en el estado de equilibrio tautomérico representado por la fórmula de equilibrio siguiente.

10



en la que R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ son tal como se ha definido anteriormente.

15

Dicho tautomerismo entre un compuesto de 4-quinolona y un compuesto 4-hidroxiquinolina es conocido técnicamente y resultará evidente para el experto en la materia que ambos tautómeros indicados anteriormente se encuentran equilibrados y son mutuamente intercambiables.

20

Por lo tanto, el compuesto representado por la fórmula (1) de la presente invención incluye naturalmente los tautómeros tal como se ha indicado anteriormente.

En la memoria, la fórmula de constitución de un compuesto de 4-quinolona se utiliza convenientemente como fórmula de constitución del material objetivo o de partida, incluyendo compuestos de dichos tautómeros.

25

La presente invención incluye además compuestos marcados isotópicamente que son idénticos a los compuestos representados por la fórmula (1), excepto en que se han sustituido uno o más átomos por uno o más átomos que presentan masas atómicas o números másicos específicos. Entre los ejemplos de los isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la presente invención se incluyen hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre, flúor y cloro, tal como ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ¹⁸F y ³⁶Cl. Determinados compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, que incluyen los isótopos anteriormente indicados y/o otros isótopos de otros átomos, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radioactivos tales como ³H y ¹⁴C, resultan útiles en ensayos de distribución en tejidos del fármaco y/o sustrato. Los isótopos de tritio (es decir ³H) y carbono 14 (es decir ¹⁴C) resultan particularmente preferentes por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como el deuterio (es decir, ²H), puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una semivida *in vivo* incrementada o necesidades de dosis reducidas. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención pueden prepararse

30

35

generalmente mediante la sustitución de un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible para un reactivo no marcado isotópicamente según el método dado a conocer en los esquemas anteriormente indicados y/o en los Ejemplos, a continuación.

5 El compuesto de fórmula (1) y la sal del mismo se utilizan en forma de las preparaciones farmacéuticas generales. Las preparaciones se obtienen utilizando diluyentes o excipientes utilizados típicamente, tales como rellenos, extensores, ligantes, agentes humectantes, desintegradores, surfactantes, lubricantes, etc. La forma de dichas preparaciones farmacéuticas pueden seleccionarse según el propósito de la terapia. Entre los ejemplos típicos se incluyen comprimidos, píldoras, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos, cápsulas, supositorios, inyecciones (soluciones, suspensiones, etc.) y similares.

15 Para formar comprimidos, puede utilizarse cualquiera de los diversos vehículos conocidos convencionalmente en este campo. Entre los ejemplos de ellos se incluyen lactosa, azúcar blanco, cloruro sódico, glucosa, urea, almidón, carbonato cálcico, caolín, celulosa cristalina, ácido silícico y otros excipientes; agua, etanol, propanol, jarabe simple, soluciones de glucosa, soluciones de almidón, soluciones de gelatina, carboximetilcelulosa, shellac, metilcelulosa, fosfato potásico, polivinilpirrolidona y otros ligantes; almidón seco, alginato sódico, agar en polvo, polvos de laminarina, hidrogenocarbonato sódico, carbonato cálcico, ésteres de ácido graso de polioxietilén-sorbitán, laurilsulfato sódico, monoglicéridos de ácido esteárico, almidón, lactosa y otros desintegradores; azúcar blanco, estearina, manteca de cacao, aceites hidrogenados y otros inhibidores de desintegración; bases de amonio cuaternario, laurilsulfato sódico y otros promotores de la absorción; glicerol, almidón y otros agentes humectantes; almidón, lactosa, caolín, bentonita, ácido silícico coloidal y otros adsorbentes; talco purificado, estearatos, ácido bórico en polvo, polietilenglicol y otros lubricantes, etc. Además, dichos comprimidos pueden recubrirse con materiales de recubrimiento típicos según se requiera, con el fin de preparar, por ejemplo, comprimidos recubiertos con azúcar, comprimidos recubiertos con gelatina, comprimidos con recubrimiento entérico, comprimidos recubiertos con película, comprimidos bicapa o multicapa, etc.

20 Para formar píldoras, puede utilizarse cualquiera de entre diversos vehículos conocidos convencionalmente en este campo. Entre los ejemplos de ellos se incluyen glucosa, lactosa, almidón, manteca de cacao, aceites vegetales hidrogenados, caolín, talco y otros excipientes; goma arábiga en polvo, tragacanto en polvo, gelatina, etanol y otros ligantes; laminarina, agar y otros desintegrantes, etc.

30 Para formar supositorios, puede utilizarse cualquiera de entre diversos vehículos conocidos convencionalmente en este campo. Entre los ejemplos de ellos se incluyen polietilenglicol, manteca de cacao, alcoholes superiores, ésteres de alcoholes superiores, gelatina, glicéridos semisintéticos, etc.

35 Pueden prepararse cápsulas mediante la mezcla del compuesto activo principal con los vehículos anteriormente indicados a fin de encerrarlo en una cápsula de gelatina dura, una cápsula de gelatina blanda o similar.

40 Para formar una inyección, se esteriliza una solución, emulsión o suspensión y preferentemente se hace isotónica con la sangre. Puede utilizarse para formar la inyección cualquiera de los diluyentes ampliamente utilizados para dichas formas en el presente campo. Entre los ejemplos de dichos diluyentes se incluyen agua, alcohol etílico, macrogol, propilenglicol, alcohol isoestearílico etoxilado, alcohol isoestearílico polioxilado, ésteres de ácido graso de polioxietilén-sorbitán, etc.

45 En este caso, la preparación farmacéutica puede contener cloruro sódico, glucosa o glicerol en una cantidad suficiente para preparar una solución isotónica, y puede contener solubilizadores, tampones, agentes analgésicos típicos, etc. Además, en caso necesario, la preparación farmacéutica puede contener agentes colorantes, conservantes, saborizantes, agentes edulcorantes, etc. y/o otras medicinas.

50 La cantidad del compuesto representada por la fórmula (1) y la sal del mismo incluida en la preparación farmacéutica de la presente invención no se encuentra limitada y puede seleccionarse convenientemente de un amplio intervalo. La proporción es generalmente de entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 70% en peso, preferentemente de entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 30% en peso de la preparación farmacéutica.

55 La vía de administración de la preparación farmacéutica de la presente invención no se encuentra particularmente limitada, y la preparación se administra por una vía adecuada a la forma de la preparación, la edad del paciente, el sexo y otras condiciones, y la gravedad de la enfermedad. Por ejemplo, se administran por vía oral, comprimidos, píldoras, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos y cápsulas. Las inyecciones se administran por vía intravenosa individualmente o en mezclas con transfusiones mediante inyección típicas, tales como soluciones de glucosa, soluciones de aminoácidos o similares, o se administran individualmente por vía intramuscular, intracutánea, subcutánea o intraperitoneal, según se requiera. Los supositorios se administran por vía intrarrectal.

60 La dosis de la preparación farmacéutica de la invención se selecciona convenientemente según el método de utilización, la edad del paciente, el sexo y otras condiciones, y la gravedad de la condición. La cantidad del compuesto activo principal habitualmente es de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal/día. Además, resulta deseable que la preparación farmacéutica en cada unidad de la forma de

administración contenga el compuesto activo principal en una cantidad de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 200 mg.

5 La utilización del compuesto de la presente invención en combinación con preparaciones de L-dopa, agonistas de receptores de la dopamina, inhibidores enzimáticos del metabolismo de la dopamina, preparaciones potenciadoras de la tasa de liberación de la dopamina, agentes anticolinérgicos centrales y similares, puede conseguir efectos tales como la reducción de la dosis, la mejora de los efectos secundarios, una eficacia terapéutica incrementada, etc., que no se han conseguido con las terapias conocidas.

10 **Efecto ventajoso de la invención**

El compuesto de la presente invención protege y mejora la función mitocondrial y/o protege las neuronas y repara la función neuronal y por lo tanto resulta eficaz en el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades neurodegenerativas, enfermedades inducidas por la disfunción neurológicas y enfermedades inducidas por el deterioro de la función mitocondrial.

Entre los ejemplos de enfermedades neurodegenerativas se incluyen la enfermedad de Parkinson, el síndrome de Parkinson, el parkinsonismo juvenil, la degeneración estriatonigral, la parálisis supranuclear progresiva, la acinesia pura, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Pick, la enfermedad priónica, la degeneración corticobasal, la enfermedad difusa con cuerpos de Lewy, la enfermedad de Huntington, la corea-acantocitosis, la corea hereditaria benigna, la coreoatetosis paroxística, los temblores esenciales, el mioclonos esencial, el síndrome de Gilles de la Tourette, el síndrome de Rett, el balismo degenerativo, la distonía muscular deformante, la atetosis, la tortícolis espasmódica, el síndrome de Meige, la parálisis cerebral, la enfermedad de Wilson, la enfermedad de Segawa, el síndrome de Hallwergorden-Spatz, la distrofia neuroaxonal, la atrofia palidal, la degeneración espinocerebelar, la atrofia cortical cerebral, la atrofia cerebelar de tipo Holmes, la atrofia olivopontocerebelar, la atrofia olivopontocerebelar hereditaria, la enfermedad de Joseph, la atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana, la enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, la ataxia de Friedreich, el síndrome de Roussy-Levy, el síndrome de May-White, la ataxia cerebelar congénita, la ataxia episódica hereditaria, la ataxia-telangiectasia, la esclerosis lateral amiotrófica, la parálisis bulbar progresiva, la atrofia muscular progresiva espinal, la atrofia muscular espinobulbar, la enfermedad de Werdnig-Hoffmann, la enfermedad de Kugelberg-Welander, la paraparesis espástica hereditaria, la siringomielia, la siringobulbia, la malformación de Arnold-Chiari, el síndrome de la persona rígida, el síndrome de Klippel-Feil, el síndrome de Fazio-Londe, la mielopatía inferior, el síndrome de Dandy-Walker, la espina bífida, el síndrome de Sjogren-Larsson, la mielopatía por radiación, la degeneración macular relacionada con la edad y la apoplejía cerebral (por ejemplo infarto cerebral y hemorragia cerebral) y/o disfunción o déficits neurológicos asociados a la apoplejía cerebral.

Entre los ejemplos de enfermedades inducidas por una disfunción neurológica se incluyen la lesión de la médula espinal, la neuropatía inducida por quimioterapia, la neuropatía diabética, el daño por radiación y las enfermedades desmielinizantes (por ejemplo la esclerosis múltiple, la encefalomiелitis diseminada aguda, la mielitis transversa, la leucoencefalopatía multifocal progresiva, la panencefalitis esclerosante subaguda, la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y el síndrome de Guillain-Barre).

Entre los ejemplos de enfermedades inducidas por el deterioro de la función mitocondrial se incluyen el síndrome de Pearson, la diabetes, la sordera, la migraña maligna, la enfermedad de Leber, MELAS, MERRF, el síndrome de solapamiento de MERRF/MELAS, NARP, la miopatía pura, la cardiomiopatía mitocondrial, la miopatía, la demencia, la ataxia gastrointestinal, la anemia sideroblástica adquirida, la pérdida de la audición inducida por aminoglucósidos, la deficiencia de complejo III debida a variantes heredadas de citocromo b, la lipomatosis simétrica múltiple, la ataxia, el mioclonos, la retinopatía, MNGIE, la enfermedad de ANT1, la enfermedad de Twinkle, la enfermedad de POLG, la mioglobinuria recurrente, SANDO, ARCO, la deficiencia de complejo I, la deficiencia de complejo II, la atrofia del nervio óptico, la deficiencia infantil fatal de complejo IV, el síndrome de la deficiencia de ADN mitocondrial, la encefalomiелopatía de Leigh, el síndrome de oftalmoplejía externa progresiva crónica (OEPC), el síndrome de Kearns-Sayre, la encefalopatía, la lactacidemia, la mioglobinuria, las enfermedades mitocondriales inducidas farmacológicamente, la esquizofrenia, el trastorno de depresión mayor, el trastorno bipolar I, el trastorno bipolar II, el episodio mixto, los trastornos distímicos, la depresión atípica, los trastornos afectivos estacionales, la depresión posparto, la depresión menor, el trastorno depresivo breve recurrente, la depresión intratable, la depresión crónica, la depresión doble y la insuficiencia renal aguda

El compuesto de la presente invención puede conseguir efectos hasta el momento no conseguidos mediante las terapias conocidas, tales como una dosis reducida, menores efectos secundarios y efectos terapéuticos potenciados, al administrarlo en combinación con preparaciones de L-dopa, agonistas de receptores de la dopamina, inhibidores enzimáticos del metabolismo de la dopamina, preparaciones potenciadoras de la tasa de liberación de la dopamina, agentes anticolinérgicos centrales, inhibidores de la colinesterasa, antagonistas de receptores de la N-metil-D-aspartato-glutamato, u otros agentes utilizados en la terapia trombolítica, terapia de edema cerebral, terapia de protección cerebral, terapia antitrombótica y terapia de dilución del plasma sanguíneo.

65

Descripción de formas de realización

A continuación en la presente memoria se describe la presente invención con mayor detalle haciendo referencia a ejemplos de referencia, ejemplos y ejemplos de ensayo farmacológico.

5

Ejemplo de referencia 1

4-Metil-2-nitro-1-propoxibenceno

10 Se añadió una solución en DMF (4 ml) de carbonato potásico (5,21 g, 37,7 mmoles) y 1-yodopropano (5,80 g, 34,1 mmoles) a una solución en N,N-dimetilformamida (DMF) (10 ml) de 4-metil-2-nitrofenol (4,0 g, 26,1 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada dos veces y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó utilizando cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=9:1). El producto purificado se concentró bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 4,23 g de 4-metil-2-nitro-1-propoxibenceno aceitoso amarillo pálido (rendimiento: 83%).

15

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,05 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,80-1,86 (2H, m), 2,33 (3H, s), 4,02 (2H, t, J=6,4 Hz), 6,95 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,29 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,62 (1H, s).

20

Ejemplo de referencia 2

5-Metil-2-propoxianilina

25 Se añadieron 4-metil-2-nitro-1-propoxibenceno (2,0 g, 10,2 mmoles) y carbono sobre paladio al 5% (700 mg) a etanol (30 ml), seguido de la realización de reducción catalítica a temperatura ambiente bajo presión ordinaria. Se eliminó el catalizador mediante filtración a través de Celite, y el filtrado se concentró y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La sustancia seca resultante se concentró bajo presión reducida, obteniendo de esta manera, 1,49 g de 5-metil-2-propoxianilina aceitosa marrón rojizo (rendimiento: 89%).

30

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,05 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,76-1,86 (2H, m), 2,21 (3H, s), 3,73 (2H, brs), 3,91 (2H, t, J=6,5 Hz), 6,49-6,50 (1H, m), 6,54 (1H, s), 6,66 (1H, d, J=8,0 Hz).

Ejemplo de referencia 3

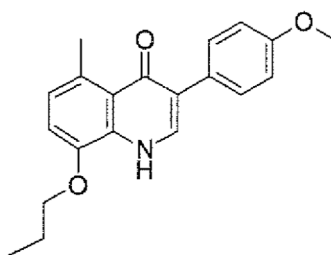
35

Acetato de etil-α-(hidroximetilén)-4-metoxifenilo

40 Se añadió hidruro sódico (al 60% en aceite) (467 mg, 11,7 mmoles) a una solución en benceno (10 ml) de acetato de etil-4-metoxifenilo (2,0 g, 10,3 mmoles), bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla bajo agitación se enfrió con hielo nuevamente; se añadió a la misma formato de etilo (1,02 ml, 12,6 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Bajo enfriamiento con hielo, se añadió agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción y después se añadió ácido clorhídrico 2 N (6 ml) para separar la mezcla de reacción en dos capas. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=4:1). El producto purificado se concentró bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 1,97 g de acetato de etil-α-(hidroximetilén)-4-metoxifenilo aceitoso ligeramente marrón rojizo (rendimiento: 86%). El objeto resultante se purgó con nitrógeno y se almacenó bajo congelación.

45

50 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,28 (3H, t, J=7,1 Hz), 3,81 (3H, s), 4,28 (2H, q, J=7,1 Hz), 6,87 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,16-7,26 (3H, m), 12,02 (1H, d, J=12,5 Hz).

Ejemplo 1

55

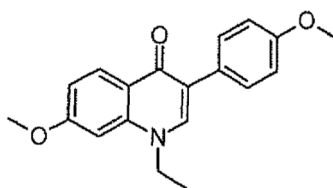
3-(4-Metoxifenil)-5-metil-8-propoxi-1H-quinolín-4-ona

Se añadieron 270 mg de Amberlyst 15 (producida por Sigma-Aldrich Corporation) a una solución en benceno (50 ml) de 5-metil-2-propoxianilina (1,49 g, 9,0 mmoles) y acetato de etil- α -(hidroximetilén)-4-metoxifenilo (2,00 g, 9,0 mmoles). La mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 6 horas utilizando una trampa de Dean-Stark. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró para separar la resina. El filtrado se concentró bajo presión reducida. Se añadió al residuo éter difenílico (2,5 ml) y la mezcla seguidamente se calentó con una manta calefactora y se agitó durante 50 minutos bajo reflujo. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se purificó directamente utilizando cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano:metanol=80:1 \rightarrow 60:1). El producto purificado se concentró bajo presión reducida para recristalizar el residuo a partir de acetato de etilo, proporcionando de esta manera 600 mg de cristal escamoso amarillo pálido de 3-(4-metoxifenil)-5-metil-8-propoxi-1H-quinolín-4-ona (rendimiento: 21%).
Punto de fusión: 192°C a 193°C.

Utilizando materias primas apropiadas, se prepararon los Ejemplos 2 a 109 de la misma manera que en el Ejemplo 1.

15

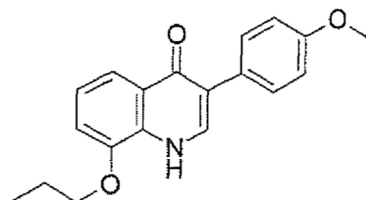
Ejemplo 2 (compuesto de referencia)



20 1-Etil-7-metoxi-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolín-4-ona

Polvos blancos.
Punto de fusión: 129°C a 131°C.

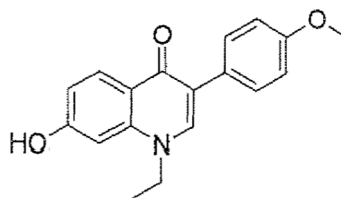
25 Ejemplo 3



30 3-(4-Metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolín-4-ona

Polvos amarillos.
Punto de fusión: 231°C a 233°C.

35 Ejemplo 4 (compuesto de referencia)

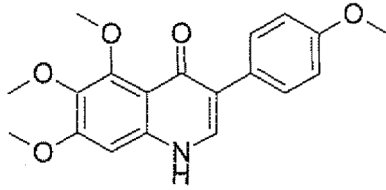


40 1-Etil-7-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolína-4-ona

Polvos marrón pálido.

RMN-¹H (DMSO-d₆) α ppm: 1,35 (3H, t, J=6,8 Hz), 3,76 (3H, s), 4,23 (2H, q, J=6,9 Hz), 6,84-6,96 (4H, m), 7,64 (2H, d, J=8,6 Hz), 8,09 (1H, s), 8,11 (1H, d, J=8,8 Hz), 10,33 (1H, s).

Ejemplo 5 (compuesto de referencia)

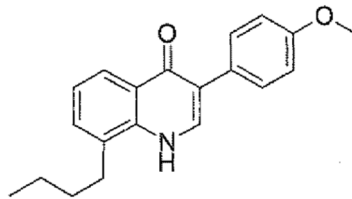


5 5,6,7-Trimetoxi-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolín-4-ona

Polvos amarillo pálido

10 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 3,70 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,86 (3H, s), 3,93 (3H, s), 6,48 (1H, s), 6,95 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,59 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,22 (1H, s), 11,40 (1H, brs).

Ejemplo 6



15

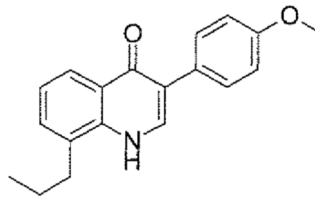
8-Butil-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolín-4-ona

Polvos marrón pálido.

20 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 0,90 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,34-1,39 (2H, m), 1,55-1,59 (2H, m), 2,86 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,76 (3H, s), 6,95 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,25 (1H, t, J=7,7 Hz), 7,46 (1H, d, J=6,9 Hz), 7,62 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,92 (1H, s), 8,08 (1H, d, J=8,0 Hz), 11,39 (1H, brs).

Ejemplo 7

25



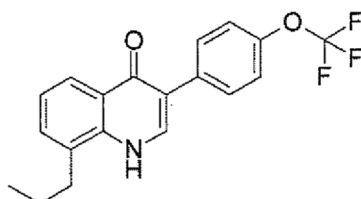
3-(4-Metoxifenil)-8-propil-1H-quinolín-4-ona

30 Polvos blancos.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 0,94 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,59-1,64 (2H, m), 2,83 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,75 (3H, s), 6,93-6,95 (2H, m), 7,25 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,46 (1H, d, J=6,0 Hz), 7,60-7,61 (2H, m), 7,92 (1H, s), 8,07-8,09 (1H, m), 11,40 (1H, brs).

35

Ejemplo 8

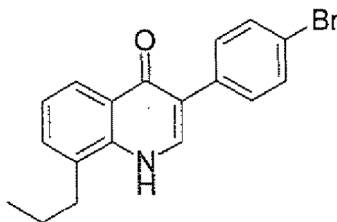


8-Propil-3-(4-rifluorometoxifenil)-1H-quinolín-4-ona

Polvos amarillo pálido.

5 RMN¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 0,96 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,59-1,66 (2H, m), 2,85 (2H, t, J=7,6 Hz), 7,27 (1H, t, J=7,9 Hz), 7,36 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,49 (1H, d, J=7,0 Hz), 7,83 (2H, d, J=8,7 Hz), 8,02 (1H, s), 8,09-8,10 (1H, m), 11,47 (1H, brs).

10 **Ejemplo 9**

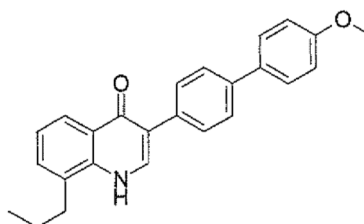


15 3-(4-Bromofenil)-8-propil-1H-quinolin-4-ona

Polvos blancos.

20 RMN¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 0,95 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,58-1,65 (2H, m), 2,84 (2H, t, J=7,6 Hz), 7,27 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,48 (1H, d, J=7,1 Hz), 7,55 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,67 (2H, d, J=8,5 Hz), 8,00 (1H, s), 8,08-8,09 (1H, m), 11,46 (1H, brs).

Ejemplo 10

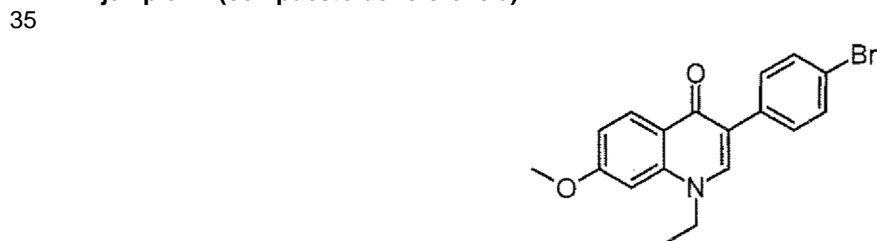


25 3-(4'-Metoxibifenil-4-il)-8-propil-1H-quinolín-4-ona

Polvos marrón pálido.

30 RMN¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 0,95 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,59-1,66 (2H, m), 2,85 (2H, t, J=7,6 Hz), 3,81 (3H, s), 7,00 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,28 (1H, t, J=8,5 Hz), 7,48 (1H, d, J=7,1 Hz), 7,60-7,64 (4H, m), 7,76 (2H, d, J=8,2 Hz), 8,02 (1H, s), 8,11 (1H, d, J=8,1 Hz), 11,45 (1H, brs).

Ejemplo 11 (compuesto de referencia)

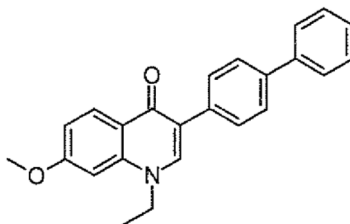


3-(4-Bromofenil)-1-etil-7-metoxi-1H-quinolína-4-ona

40 Polvos blancos.

RMN¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 1,37 (3H, t, J=6,9 Hz), 3,91 (3H, s), 4,34 (2H, q, J=7,0 Hz), 7,01-7,04 (2H, m), 7,54 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,69 (2H, d, J=8,4 Hz), 8,20 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,24 (1H, s).

Ejemplo 12 (compuesto de referencia)

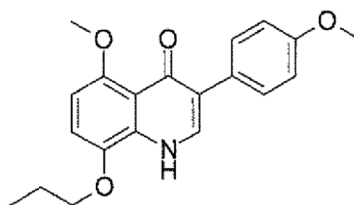


5 3-Bifenil-4-il-1-etil-7-metoxi-1H-quinolín-4-ona

Polvos blancos.

10 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 1,38 (3H, t, J=7,0 Hz), 3,91 (3H, s), 4,35 (2H, q, J=7,0 Hz), 7,01-7,05 (2H, m), 7,34 (1H, t, J=7,4 Hz), 7,45 (2H, t, J=7,6 Hz), 7,65-7,68 (4H, m), 7,81 (2H, d, J=8,3 Hz), 8,22-8,25 (2H, m).

Ejemplo 13



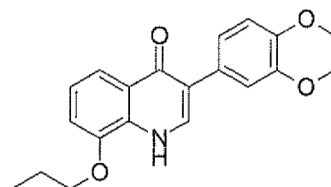
15 5-Metoxi-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolín-4-ona

Polvos marrón pálido.

Punto de fusión: 223°C a 224°C.

20

Ejemplo 14

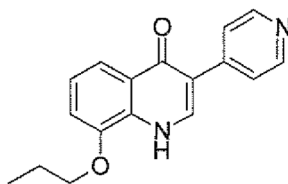


25 3-(3,4-Dimetoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolín-4-ona

Polvos amarillo pálido.

Punto de fusión: 210°C a 211°C.

30 **Ejemplo 15**

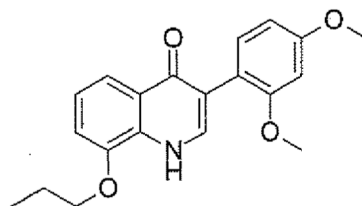


35 8-Propoxi-3-piridín-4-il-1H-quinolín-4-ona

Polvos marrón pálido.

Punto de fusión: 259°C a 260°C.

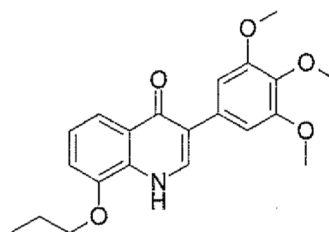
Ejemplo 16



5 3-(2,4-Dimetoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolín-4-ona

Polvos marrón pálido.
Punto de fusión: 231°C a 232°C.

10 **Ejemplo 17**



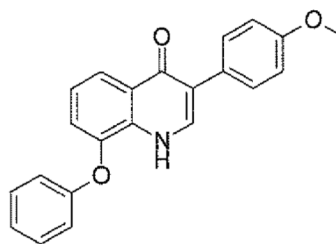
15 8-Propoxi-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-quinolín-4-ona

Producto amorfo marrón pálido.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 1,04 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,78-1,90 (2H, m), 3,67 (3H, s), 3,84 (6H, s), 4,12 (2H, t, J=6,4 Hz), 7,00 (2H, s), 7,17-7,26 (2H, m), 7,74 (1H, d, J=6,7 Hz), 7,99 (1H, d, J=6,3 Hz), 11,47 (1H, d, J=6,2 Hz).

20

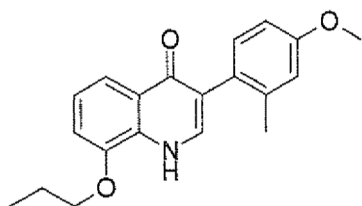
Ejemplo 18



25 3-(4-Metoxifenil)-8-fenoxi-1H-quinolín-4-ona

Polvos marrón pálido.
Punto de fusión: 250°C a 251°C.

30 **Ejemplo 19**



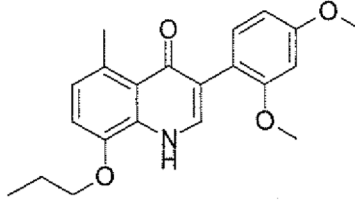
35 3-(4-Metoxi-2-metilfenil)-8-propoxi-1H-quinolín-4-ona

35

Polvos amarillo pálido.
Punto de fusión: 214°C a 215°C.

Ejemplo 20

5

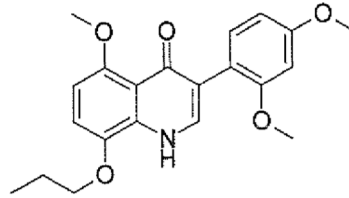


3-(2,4-Dimetoxifenil)-5-metil-8-propoxi-1H-quinolín-4-ona

10 Polvos amarillo pálido.
Punto de fusión: 193°C a 194°C.

Ejemplo 21

15

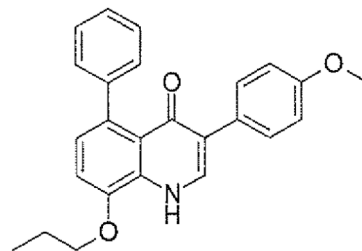


3-(2,4-Dimetoxifenil)-5-metoxi-8-propoxi-1H-quinolín-4-ona

20 Polvos gris pálido.
Punto de fusión: 113°C a 114°C.

Ejemplo 22

25

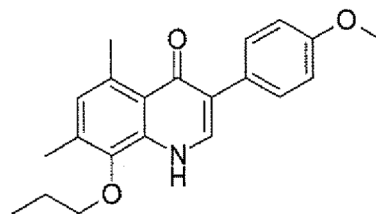


3-(4-Metoxifenil)-5-fenil-8-propoxi-1H-quinolín-4-ona

30 Polvos marrón pálido.
Punto de fusión: 186°C a 187°C.

Ejemplo 23

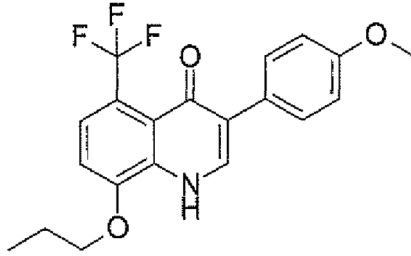
35



3-(4-Metoxifenil)-5,7-dimetil-8-propoxi-1H-quinolín-4-ona

Polvos amarillo pálido.
Punto de fusión: 174°C a 175°C.

5 **Ejemplo 24**



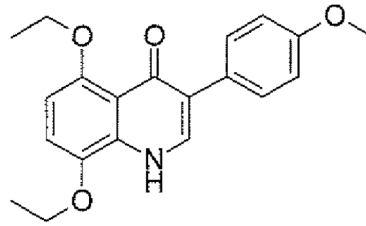
3-(4-Metoxifenil)-8-propoxi-5-trifluorometil-1H-quinolín-4-ona

10

Polvos amarillo pálido.
Punto de fusión: 220°C a 221°C.

15 **Ejemplo 25**

15

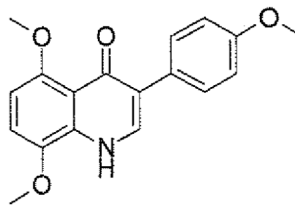


5,8-Dietoxi-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolín-4-ona

20

Polvos amarillo pálido.
Punto de fusión: 182°C a 183°C.

Ejemplo 26



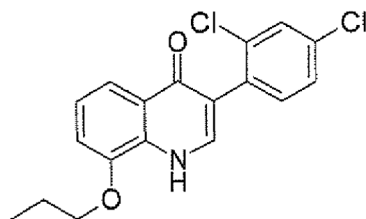
25

5,8-Dimetoxi-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolín-4-ona

30

Polvos amarillo pálido.
Punto de fusión: 159°C a 160°C.

Ejemplo 27

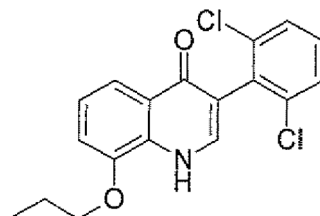


3-(2,4-Diclorofenil)-8-propoxi-1H-quinolín-4-ona

Polvos verdes.
Punto de fusión: 189°C.

5

Ejemplo 28



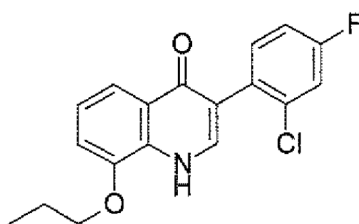
10

3-(2,6-Diclorofenil)-8-propoxi-1H-quinolín-4-ona

Polvos marrón pálido.
Punto de fusión: 193°C.

15

Ejemplo 29



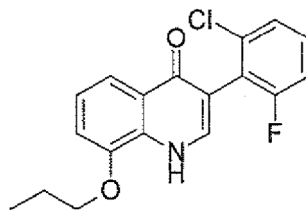
20

3-(2-Cloro-4-fluorofenil)-8-propoxi-1H-quinolín-4-ona

Polvos naranja pálido.
Punto de fusión: 230°C.

25

Ejemplo 30

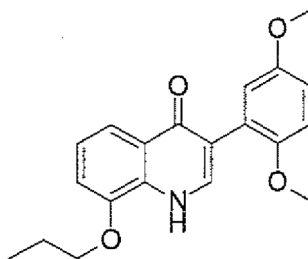


30

3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-8-propoxi-1H-quinolín-4-ona

Polvos marrón pálido.
Punto de fusión: 250°C.

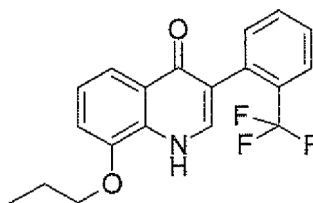
Ejemplo 31



5 3-(2,5-Dimetoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolín-4-ona

Polvos amarillo pálido.
Punto de fusión: 175°C.

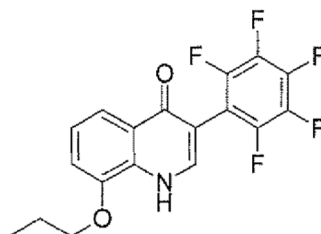
10 **Ejemplo 32**



15 8-Propoxi-3-(2-trifluorometilfenil)-1H-quinolín-4-ona

Polvos blancos.
Punto de fusión: 224°C.

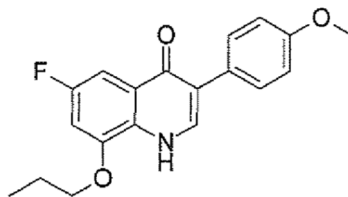
20 **Ejemplo 33**



25 3-Pentafluorofenil-8-propoxi-1H-quinolín-4-ona

Polvos marrón pálido.
Punto de fusión: 160°C.

Ejemplo 34

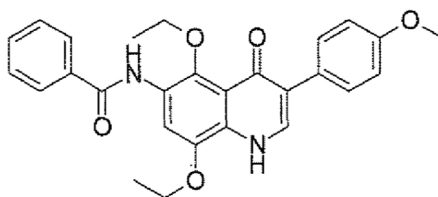


30 6-Fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolín-4-ona

Polvos amarillo pálido.
Punto de fusión: 153°C a 154°C.

35

Ejemplo 35



5

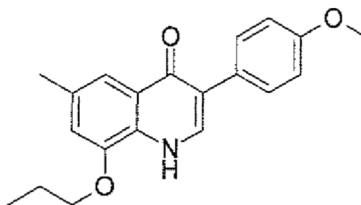
N-[5,8-Dietoxi-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolín-6-il]-benzamida

Polvos marrón pálido.

Punto de fusión: 120°C a 121°C.

10

Ejemplo 36



15

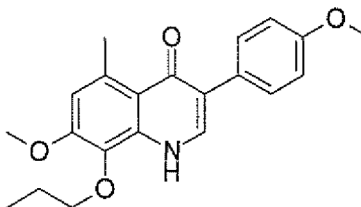
3-(4-Metoxifenil)-6-metil-8-propoxi-1H-quinolín-4-ona

Polvos amarillo pálido.

Punto de fusión: 161°C a 162°C.

20

Ejemplo 37



25

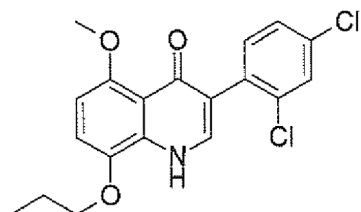
7-Metoxi-3-(4-metoxifenil)-5-metil-8-propoxi-1H-quinolín-4-ona

Polvos marrón pálido.

Punto de fusión: 195°C a 196°C.

30

Ejemplo 38



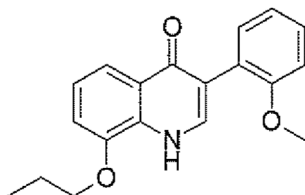
35

3-(2,4-Diclorofenil)-5-metoxi-8-propoxi-1H-quinolín-4-ona

Polvos blancos.

Punto de fusión: 125°C.

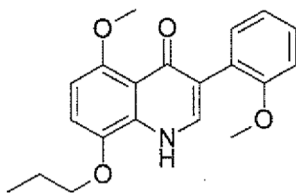
Ejemplo 39



5 3-(2-Metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolín-4-ona

Polvos blancos.
Punto de fusión: 218°C a 220°C.

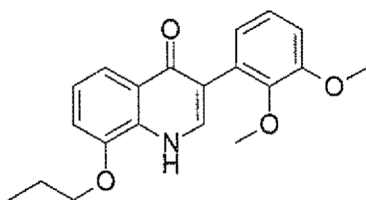
10 **Ejemplo 40**



15 5-Metoxi-3-(2-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolín-4-ona

Polvos blancos.
Punto de fusión: 239°C a 241°C.

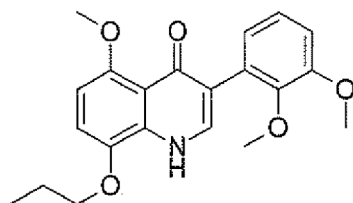
20 **Ejemplo 41**



25 3-(2,3-Dimetoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolín-4-ona

Polvos amarillo pálido.
Punto de fusión: 253°C a 255°C.

Ejemplo 42

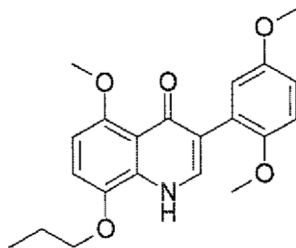


30 3-(2,3-Dimetoxifenil)-5-metoxi-8-propoxi-1H-quinolín-4-ona

Polvos amarillo pálido.
Punto de fusión: 145°C a 148°C.

35

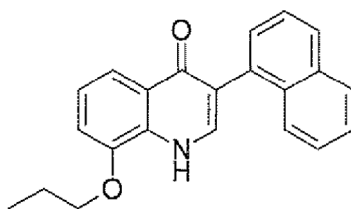
Ejemplo 43



5 3-(2,5-Dimetoxifenil)-5-metoxi-8-propoxi-1H-quinolín-4-ona

Polvos amarillo pálido.
Punto de fusión: 179°C a 180°C.

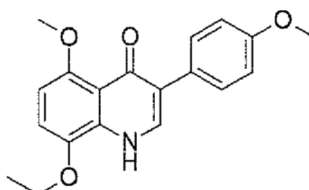
10 **Ejemplo 44**



15 3-Naftalén-1-il-8-propoxi-1H-quinolín-4-ona

Polvos amarillo pálido.
Punto de fusión: 255°C a 256°C.

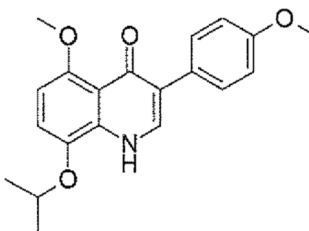
20 **Ejemplo 45**



25 8-Etoxi-5-metoxi-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolín-4-ona

Polvos amarillo pálido.
Punto de fusión: 117°C a 119°C.

Ejemplo 46

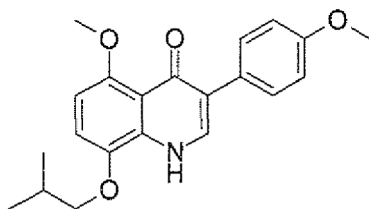


30 8-Isopropoxi-5-metoxi-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolín-4-ona

Polvos amarillo pálido.

Punto de fusión: 213°C a 214°C.

Ejemplo 47



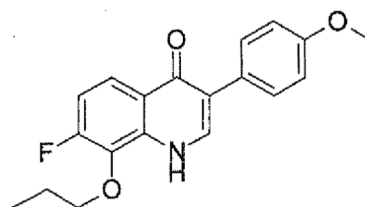
5

8-Isobutoxi-5-metoxi-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolín-4-ona

Polvos amarillo pálido.

10 Punto de fusión: 242°C a 244°C.

Ejemplo 48



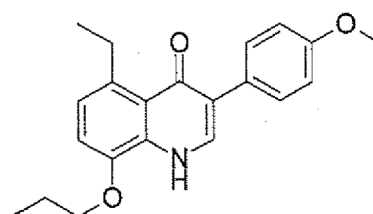
15

7-Fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolín-4-ona

Polvos amarillo pálido.

20 Punto de fusión: 160°C a 161°C.

Ejemplo 49



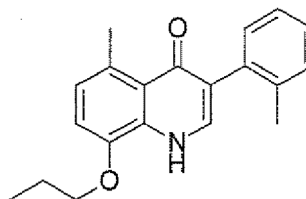
25

5-Etil-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolín-4-ona

Polvos amarillo pálido.

Punto de fusión: 169°C a 170°C.

Ejemplo 50



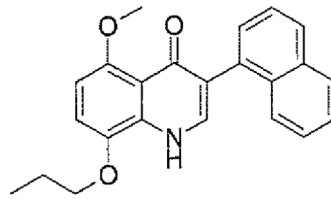
35

5-Metil-8-propoxi-3-o-tolil-1H-quinolín-4-ona

Polvos amarillo pálido.

Punto de fusión: 201°C a 202°C.

Ejemplo 51



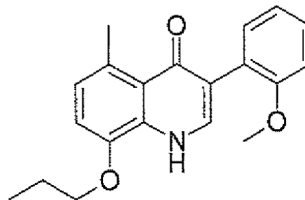
5

5-Metoxi-3-naftalén-1-il-8-propoxi-1H-quinolín-4-ona

Polvos amarillo pálido.
Punto de fusión: 130°C a 133°C.

10

Ejemplo 52



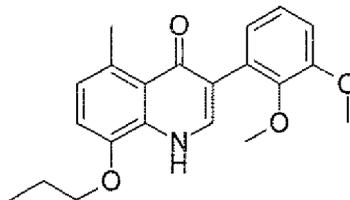
15

3-(2-Metoxifenil)-5-metil-8-propoxi-1H-quinolín-4-ona

Polvos blancos.
Punto de fusión: 221°C a 223°C.

20

Ejemplo 53



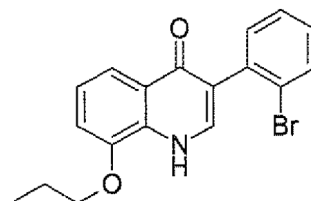
25

3-(2,3-Dimetoxifenil)-5-metil-8-propoxi-1H-quinolín-4-ona

Polvos amarillo pálido.
Punto de fusión: 170°C a 171°C.

30

Ejemplo 54

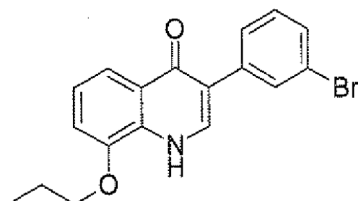


35

3-(2-Bromofenil)-8-propoxi-1H-quinolín-4-ona

Polvos amarillo pálido.
Punto de fusión: 200°C a 203°C.

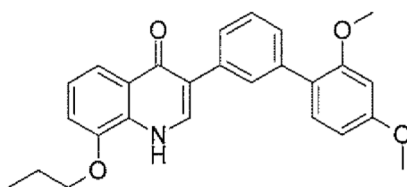
Ejemplo 55



5 3-(3-Bromofenil)-8-propoxi-1H-quinolín-4-ona

Polvos amarillo pálido.
Punto de fusión: 107°C a 108°C.

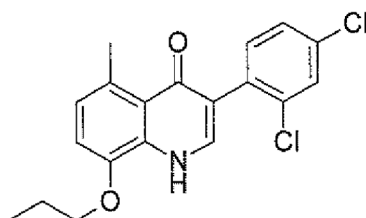
10 **Ejemplo 56**



15 3-(2',4'-Dimetoxibifenil-3-il)-8-propoxi-1H-quinolín-4-ona

Polvos amarillo pálido.
Punto de fusión: 81°C a 84°C.

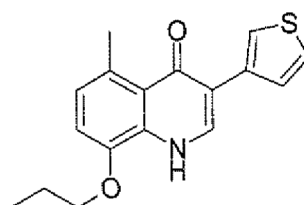
20 **Ejemplo 57**



25 3-(2,4-Diclorofenil)-5-metil-8-propoxi-1H-quinolín-4-ona

Polvos amarillo pálido.
Punto de fusión: 103°C a 106°C.

Ejemplo 58

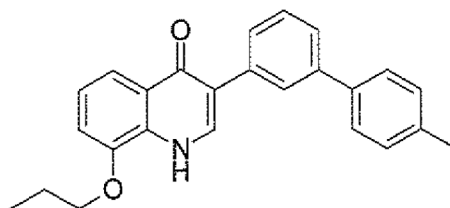


30

5-Metil-8-propoxi-3-tiofén-3-il-1H-quinolín-4-ona

35 Polvos marrón pálido.
Punto de fusión: 104°C a 107°C.

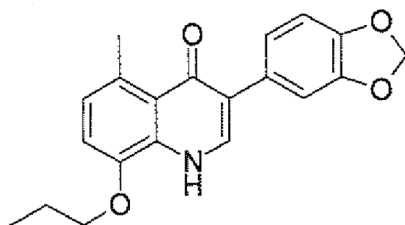
Ejemplo 59



5 3-(4'-Metilbifenil-3-il)-8-propoxi-1H-quinolín-4-ona

Polvos naranja pálido.
Punto de fusión: 189°C a 193°C.

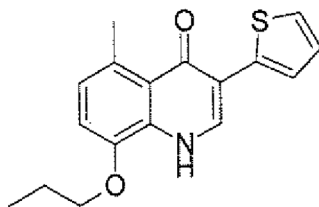
10 **Ejemplo 60**



15 3-Benzo[1,3]dioxol-5-il-5-metil-8-propoxi-1H-quinolín-4-ona

Polvos marrón pálido.
Punto de fusión: 110°C a 115°C.

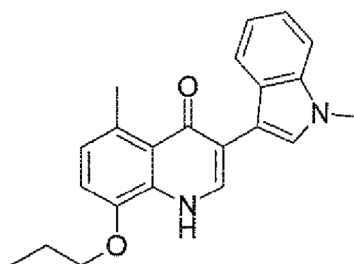
20 **Ejemplo 61**



25 5-Metil-8-propoxi-3-tiofén-2-il-1H-quinolín-4-ona

Polvos verde pálido.
Punto de fusión: 104°C a 105°C.

Ejemplo 62

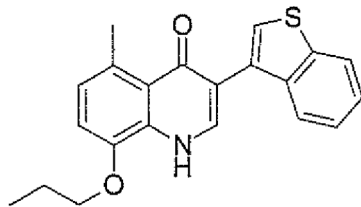


30 5-Metil-3-(1-metil-1H-indol-3-il)-8-propoxi-1H-quinolín-4-ona

Polvos marrón pálido.

Punto de fusión: 106°C a 109°C.

Ejemplo 63



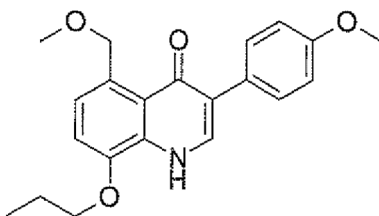
5

3-Benzo[b]tiofén-3-il-5-metil-8-propoxi-1H-quinolín-4-ona

Polvos marrón pálido.

10 Punto de fusión: 80°C a 82°C.

Ejemplo 64



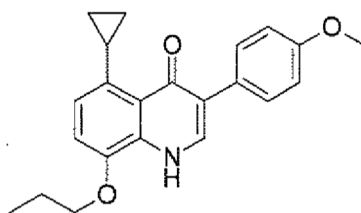
15

5-Metoximetil-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolín-4-ona

Polvos marrón pálido.

20 Punto de fusión: 81°C a 83°C.

Ejemplo 65



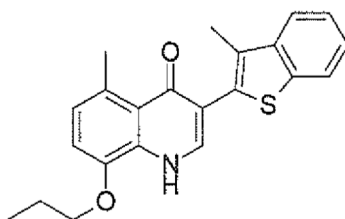
25

5-Ciclopropil-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolín-4-ona

Polvos blancos.

Punto de fusión: 168°C a 170°C.

Ejemplo 66



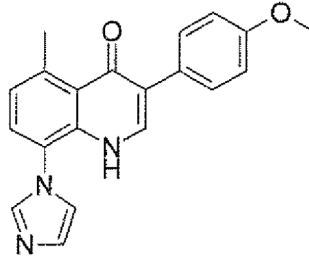
35

5-Metil-3-(3-metilbenzo[b]tiofén-2-il)-8-propoxi-1H-quinolín-4-ona

Polvos amarillo pálido.

Punto de fusión: 90°C a 92°C.

Ejemplo 67



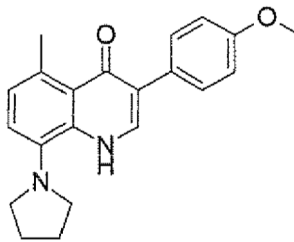
5

8-Imidazol-1-il-3-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-quinolín-4-ona

Polvos amarillo pálido.

10 Punto de fusión: 196°C a 198°C.

Ejemplo 68



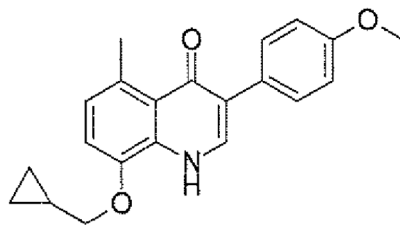
15

3-(4-Metoxifenil)-5-metil-8-pirrolidín-1-il-1H-quinolín-4-ona

Polvos amarillo pálido.

20 Punto de fusión: 177°C a 178°C.

Ejemplo 69



25

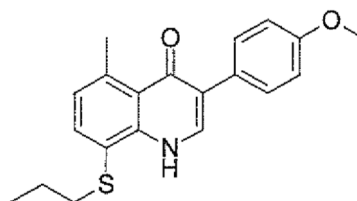
8-Ciclopropilmetoxi-3-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-quinolín-4-ona

Polvos blancos.

Punto de fusión: 182°C a 183°C.

30

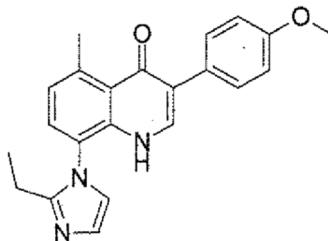
Ejemplo 70



3-(4-Metoxifenil)-5-metil-8-propilsulfanil-1H-quinolín-4-ona

5 Polvos amarillo pálido.
Punto de fusión: 132°C a 135°C.

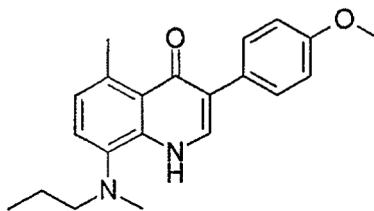
Ejemplo 71



10 8-(2-Etilimidazol-1-il)-3-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-quinolín-4-ona

15 Polvos amarillo pálido.
Punto de fusión: 258°C a 260°C.

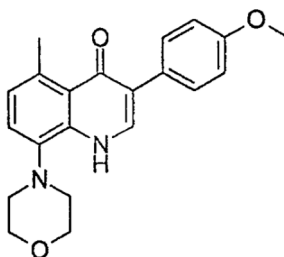
Ejemplo 72



20 3-(4-Metoxifenil)-5-metil-8-(metil-propil-amino)-1H-quinolín-4-ona

Polvos blancos.
Punto de fusión: 159°C a 161°C.

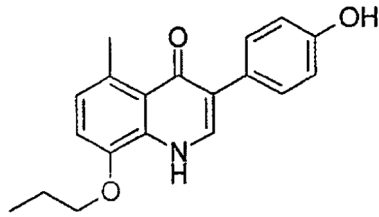
Ejemplo 73



30 3-(4-Metoxifenil)-5-metil-8-morfolín-4-il-1H-quinolín-4-ona

Polvos marrón pálido.
Punto de fusión: 260°C a 263°C.

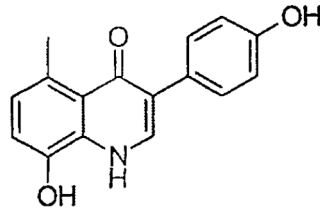
Ejemplo 74 (compuesto de referencia)



5 3-(4-Hidroxifenil)-5-metil-8-propoxi-1H-quinolín-4-ona

Polvos blancos.
Punto de fusión: 265°C a 267°C.

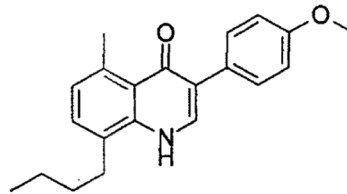
10 **Ejemplo 75 (compuesto de referencia)**



15 8-Hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-5-metil-1H-quinolín-4-ona

Polvos amarillo pálido.
Punto de fusión: 270°C a 275°C (descomposición).

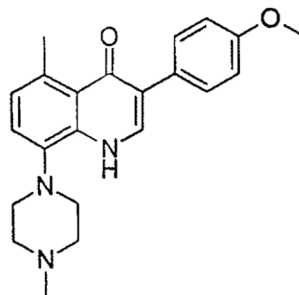
20 **Ejemplo 76**



25 8-Butil-3-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-quinolín-4-ona

Polvos amarillo pálido.
Punto de fusión: 186°C a 188°C.

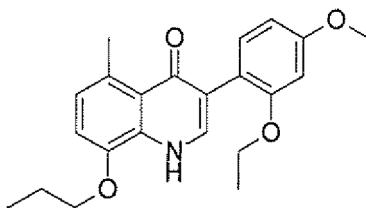
Ejemplo 77



30 3-(4-Metoxifenil)-5-metil-8-(4-metilpiperazín-1-il)-1H-quinolín-4-ona

35 Polvos marrón pálido.
Punto de fusión: 214°C a 215°C.

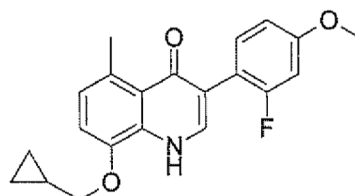
Ejemplo 78



5 3-(2-Etoxi-4-metoxifenil)-5-metil-8-propoxi-1H-quinolín-4-ona

Polvos blancos.
Punto de fusión: 191°C a 192°C.

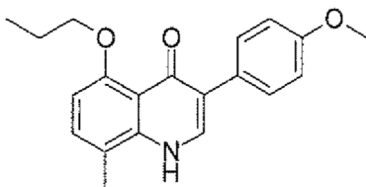
10 **Ejemplo 79**



15 8-Ciclopropilmetoxi-3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-5-metil-1H-quinolín-4-ona

Polvos blancos.
Punto de fusión: 198°C a 199°C.

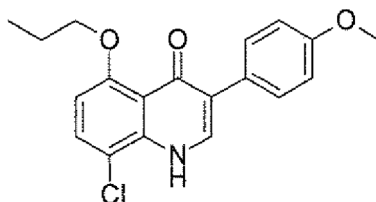
20 **Ejemplo 80**



25 3-(4-Metoxifenil)-8-metil-5-propoxi-1H-quinolín-4-ona

Polvos amarillo pálido.
Punto de fusión: 156°C a 158°C.

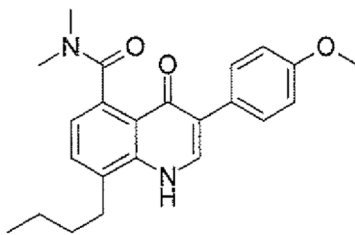
30 **Ejemplo 81**



8-Cloro-3-(4-metoxifenil)-5-propoxi-1H-quinolín-4-ona

35 Polvos amarillo pálido.
Punto de fusión: 145°C a 147°C.

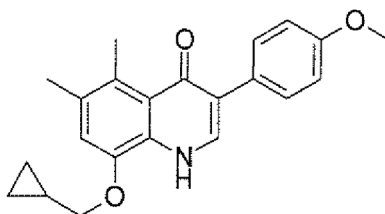
Ejemplo 82



5 Dimetilamida de ácido 8-butil-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolín-5-carboxílico

Polvos amarillo pálido.
Punto de fusión: 198°C a 200°C.

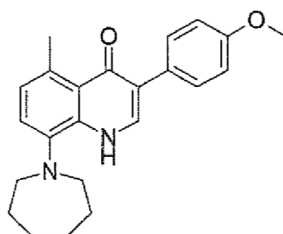
10 **Ejemplo 83**



8-Ciclopropilmetoxi-3-(4-metoxifenil)-5,6-dimetil-1H-quinolín-4-ona

15 Polvos marrón pálido.
Punto de fusión: 99°C a 101°C.

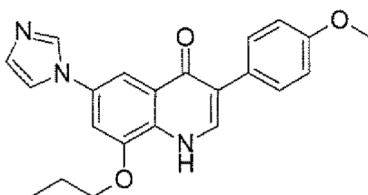
20 **Ejemplo 84**



8-Azepán-1-il-3-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-quinolín-4-ona

25 Polvos amarillos.
Punto de fusión: 249°C a 250°C.

Ejemplo 85

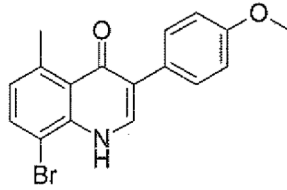


30 6-Imidazol-1-il-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolín-4-ona

Polvos marrón pálido.

Punto de fusión: 236°C a 237°C.

Ejemplo 86



5

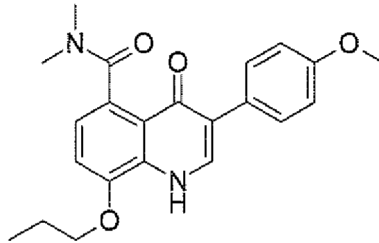
8-Bromo-3-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-quinolín-4-ona

Polvos amarillo pálido.

Punto de fusión: 185°C a 186°C.

10

Ejemplo 87



15

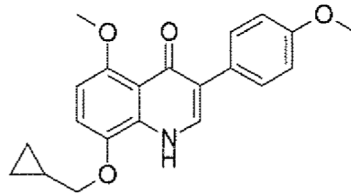
Dimetilamida de ácido 3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidroquinolín-5-carboxílico

Polvos gris pálido.

Punto de fusión: 218°C a 220°C.

20

Ejemplo 88



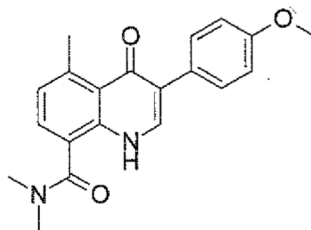
25

8-Ciclopropilmetoxi-5-metoxi-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolín-4-ona

Polvos marrón pálido.

Punto de fusión: 212°C a 214°C.

Ejemplo 89



30

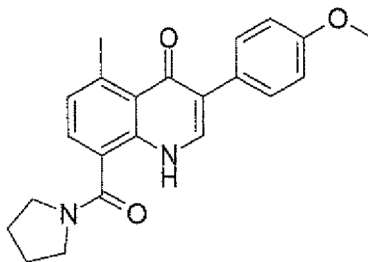
Dimetilamida de ácido 3-(4-metoxifenil)-5-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolín-8-carboxílico

Polvos amarillos.

Punto de fusión: 158°C a 160°C.

35

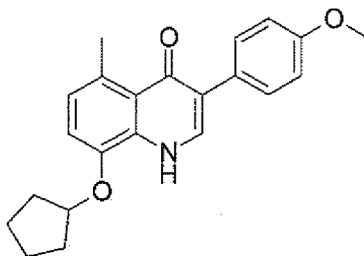
Ejemplo 90



5 3-(4-Metoxifenil)-5-metil-8-(pirrolidín-1-carbonil)-1H-quinolín-4-ona

Polvos marrón pálido.
Punto de fusión: 193°C a 195°C.

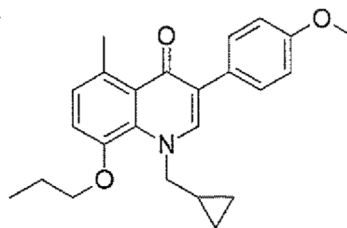
10 **Ejemplo 91**



15 8-Ciclopentiloxi-3-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-quinolín-4-ona

Polvos amarillo pálido.
Punto de fusión. 237°C a 239°C.

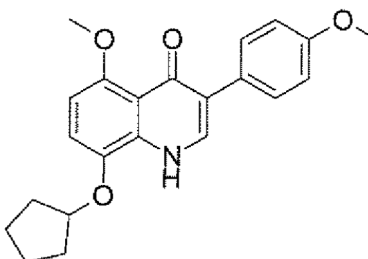
20 **Ejemplo 92**



25 1-Ciclopropilmetil-3-(4-metoxifenil)-5-metil-8-propoxi-1H-quinolín-4-ona

Polvos blancos.
Punto de fusión: 100°C a 101°C.

Ejemplo 93



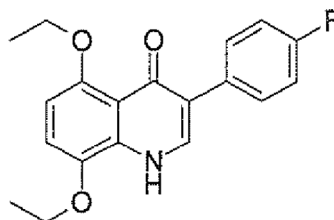
30

8-Ciclopentiloxi-5-metoxi-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolín-4-ona

Polvos verde-amarillentos
 Punto de fusión: 213°C a 215°C.

5

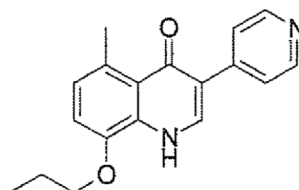
Ejemplo 94



10 5,8-Dietoxi-3-(4-fluorofenil)-1H-quinolín-4-ona

Polvos amarillo pálido.
 Punto de fusión: 232°C a 234°C.

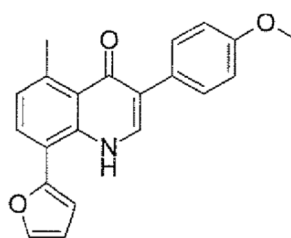
15 **Ejemplo 95**



20 5-Metil-8-propoxi-3-piridín-4-il-1H-quinolín-4-ona

Polvos naranja pálido.
 Punto de fusión: 112°C a 113°C.

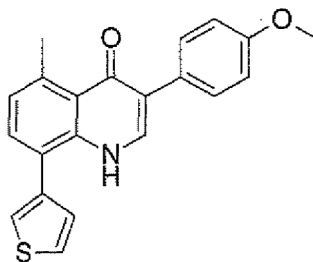
25 **Ejemplo 96**



8-Furán-2-il-3-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-quinolín-4-ona

30 Polvos amarillo pálido.
 Punto de fusión: 129°C a 131°C.

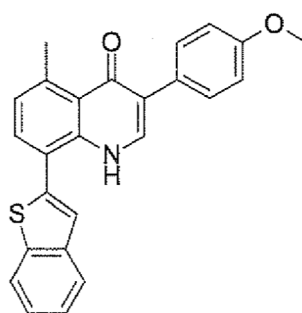
Ejemplo 97



5 3-(4-Metoxifenil)-5-metil-8-tiofén-3-il-1H-quinolín-4-ona

Polvos blancos.
Punto de fusión: 189°C a 190°C.

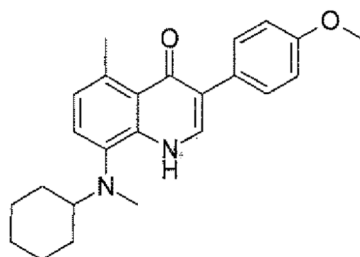
10 **Ejemplo 98**



15 8-Benzo[b]tiofén-2-il-3-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-quinolín-4-ona

Polvos blancos.
Punto de fusión: 229°C a 231°C.

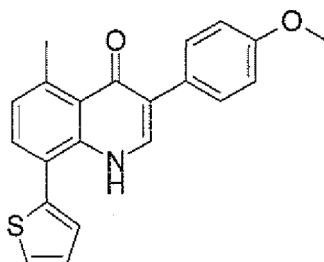
20 **Ejemplo 99**



25 8-(N-Ciclohexil-N-metilamino)-3-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-quinolín-4-ona

Polvos blancos.
Punto de fusión: 186°C a 187°C.

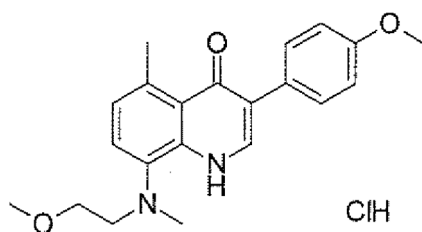
Ejemplo 100



3-(4-Metoxifenil)-5-metil-8-tiofén-2-il-1H-quinolín-4-ona

- 5 Polvos naranjas.
Punto de fusión: 197°C a 199°C.

Ejemplo 101

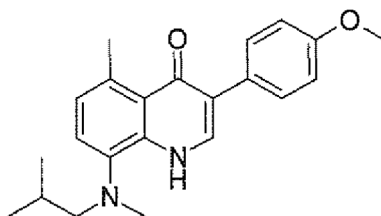


10

Hidrocloreuro de 8-[(2-metoxietil)metil-amino]-3-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-quinolín-4-ona

- 15 Polvos amarillo pálido.
Punto de fusión: 90°C a 93°C.

Ejemplo 102

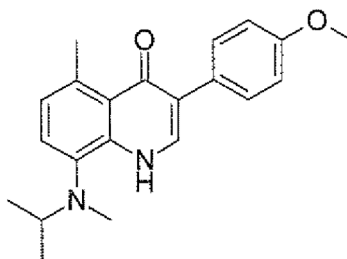


20

8-(N-Isobutil-N-metil-amino)-3-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-quinolín-4-ona

- 25 Polvos blancos.
Punto de fusión: 111°C a 113°C.

Ejemplo 103

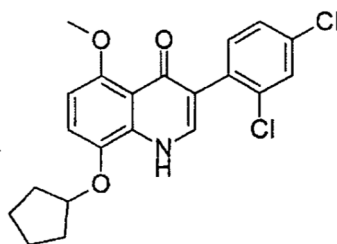


30

8-(N-Isopropil-N-metil-amino)-3-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-quinolín-4-ona

- Polvos blancos.
Punto de fusión: 186°C a 187°C.

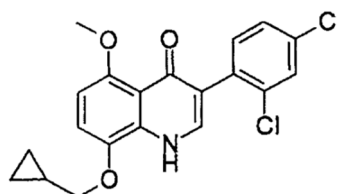
Ejemplo 104



5 8-Ciclopentiloxi-3-(2,4-diclorofenil)-5-metoxi-1H-quinolín-4-ona

Polvos blancos.
Punto de fusión: 266°C a 268°C.

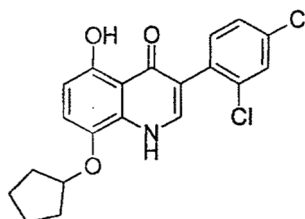
10 **Ejemplo 105**



15 8-Ciclopropilmetoxi-3-(2,4-diclorofenil)-5-metoxi-1H-quinolín-4-ona

Polvos marrón pálido.
Punto de fusión: 254°C a 256°C.

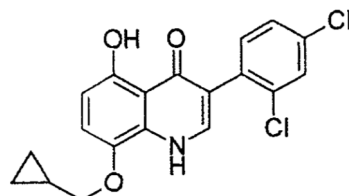
20 **Ejemplo 106 (compuesto de referencia)**



25 8-Ciclopentiloxi-3-(2,4-diclorofenil)-5-hidroxi-1H-quinolín-4-ona

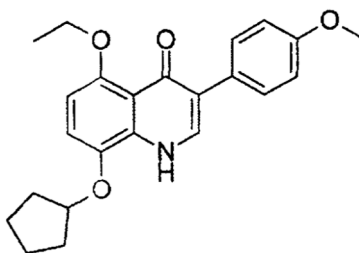
Polvos amarillos.
Punto de fusión: 154°C a 155°C.

30 **Ejemplo 107 (compuesto de referencia)**



35 8-Ciclopropilmetoxi-3-(2,4-diclorofenil)-5-hidroxi-1H-quinolín-4-ona

Polvos amarillos.
Punto de fusión: 163°C a 165°C.

Ejemplo 108

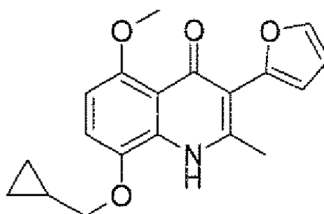
5

8-Ciclopentiloxi-5-etoxi-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolín-4-ona

Polvos amarillo pálido.

Punto de fusión: 204°C a 206°C.

10

Ejemplo 109

15

8-Ciclopropilmetoxi-3-furán-2-il-5-metoxi-2-metil-1H-quinolín-4-ona

Polvos amarillo pálido.

Punto de fusión: 189°C a 190°C.

20

Ensayo farmacológico 1

Evaluación de la mejora de la función mitocondrial utilizando las líneas celulares de neuroblastoma humano SH-SY5Y con 1-metil-4-fenilpiridinio (MPP⁺)

25

En las líneas celulares de neuroblastoma humano SH-SY5Y en las que se dañó la función mitocondrial mediante tratamiento con MPP⁺ (Bollimuntha S. *et al.*, J. Biol. Chem. 280:2132-2140, 2005, y Shang T. *et al.*, J. Biol. Chem. 280:34644-34653, 2005), se evaluó la mejora de la función mitocondrial basándose en el valor medido de actividad de oxidación-reducción mitocondrial utilizando pigmento fluorescente de azul Alamar tras la adición de compuesto (Nakai M. *et al.*, Exp. Neurol. 179:103-110, 2003).

30

Las líneas celulares de neuroblastoma humano SH-SY5Y se cultivaron en medio de Eagle modificado por Dulbecco que contenía suero de feto bovino al 10% (DMEM que contenía 50 unidades/ml de penicilina y 50 µg/ml de estreptomicina como antibióticos) a 37°C en presencia de 5% de dióxido de carbono. Las células se dispersaron en una placa negra de 96 pocillos recubierta con poli-D-lisina a una densidad de 3-6x10⁴ células/cm² (cantidad de medio: 100 µl/pocillo) y se cultivaron en el medio durante dos días. Además, se cambió el medio por DMEM que contenía un complemento de 1% de N₂ (N₂-DMEM) o a un medio (100 µl/medio) en el que se había disuelto MPP⁺ 1,5 mM. Las células se cultivaron en el mismo durante 39 a 48 horas y después se sometieron a un sistema de medición de la actividad de oxidación-reducción mitocondrial. Un compuesto de muestra que había sido previamente disuelto en dimetilsulfóxido (DMSO) se diluyó con N₂-DMEM y se añadió en un volumen de 10 µl/pocillo 24 horas antes de la medición de la actividad (concentración final de compuesto: 0,01 a 1 µg/ml).

40

Tras la eliminación del medio mediante succión, se añadió una solución salina equilibrada que contenía azul Alamar al 10% (cloruro sódico 154 mM, cloruro potásico 5,6 mM, cloruro cálcico 2,3 mM, cloruro de magnesio 1,0 mM, hidrogenocarbonato sódico 3,6 mM, glucosa 5 mM, HEPES 5 mM, pH 7,2) en un volumen de 100 µl/pocillo y se hizo reaccionar en un incubador a 37°C durante 1 hora. Se detectó la intensidad de fluorescencia utilizando un detector de la fluorescencia (un producto de Hamamatsu Photonics K.K., longitud de onda de excitación: 530 nm, longitud de onda de medición: 580 nm), para medir de esta manera la actividad de oxidación-reducción mitocondrial.

45

La intensidad de fluorescencia de los pocillos con las células cultivadas en un medio que contenía MPP⁺ y cada uno de los compuestos de muestra se evaluó de manera relativa basándose en la intensidad de fluorescencia fijada a

50

100% de los pocillos con células cultivadas en un medio que sólo contenía DMSO (concentración final: 0,1%). En el caso de que el grupo celular inducido con MPP⁺ mostrase una intensidad fluorescente más alta que el grupo celular cultivado con solo DMSO, se consideró que el compuesto de ensayo había mejorado la función mitocondrial.

5 **Tabla 1**

Mejora de la función mitocondrial utilizando las líneas celulares de neuroblastoma humano SH-SY5Y tratadas con 1-metil-4-fenilpiridinio (MPP⁺)

Compuesto de ensayo Concentración (µg/ml)	Intensidad de fluorescencia					
	0	0,01	0,03	0,1	0,3	1
Compuesto del Ejemplo 1	51	58	68	73	66	46
Compuesto del Ejemplo 2	54	71	73	74	77	81
Compuesto del Ejemplo 3	49	68	77	77	83	67
Compuesto del Ejemplo 13	48	56	65	74	69	62
Compuesto del Ejemplo 18	28	29	45	44	47	30
Compuesto del Ejemplo 20	52	65	67	74	78	77
Compuesto del Ejemplo 21	54	65	68	77	82	84
Compuesto del Ejemplo 23	44	51	63	67	68	59
Compuesto del Ejemplo 24	42	50	57	64	63	36
Compuesto del Ejemplo 32	45	49	53	54	57	61
Compuesto del Ejemplo 34	42	47	53	53	63	53
Compuesto del Ejemplo 37	43	47	54	55	60	59
Compuesto del Ejemplo 38	39	47	54	67	75	65
Compuesto del Ejemplo 51	34	37	45	54	65	49
Compuesto del Ejemplo 58	39	42	53	60	61	55
Compuesto del Ejemplo 60	48	52	65	75	70	44
Compuesto del Ejemplo 63	33	40	48	57	43	21
Compuesto del Ejemplo 64	44	51	56	63	53	38
Compuesto del Ejemplo 65	45	59	73	78	66	20
Compuesto del Ejemplo 67	40	45	54	61	57	42
Compuesto del Ejemplo 68	42	49	56	62	57	33
Compuesto del Ejemplo 70	42	48	56	61	50	22
Compuesto del Ejemplo 82	53	63	62	62	69	81
Compuesto del Ejemplo 83	54	65	70	67	62	29
Compuesto del Ejemplo 86	53	60	65	65	65	52
Compuesto del Ejemplo 87	55	57	57	60	65	66
Compuesto del Ejemplo 95	46	51	56	57	61	47
Compuesto del Ejemplo 96	51	54	64	68	60	23
Compuesto del Ejemplo 109	47	49	62	65	82	73

10

Ensayo farmacológico 2

Evaluación de la actividad protectora de neuronas dopaminérgicas utilizando ratones C57BL/6 tratados con 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP)

15

Utilizando un ratón con neuronas dopaminérgicas inducidas con MPTP (Chan P. *et al.*, J. Neurochem. 57:348-351, 1991), se evaluó la actividad protectora de las neuronas dopaminérgicas basándose en los niveles proteicos de tirosina hidroxilasa (TH) y de transportador de la dopamina (TDA), que son proteínas marcadoras de las neuronas dopaminérgicas, y un contenido de dopamina en la región del cuerpo estriado cerebral tras la administración de compuesto (Mori A. *et al.*, Neurosci. Res. 51:265-274, 2005).

20

Se utilizó un ratón C57BL/6 macho (proporcionado por Japan Charles River Inc., 10 a 12 semanas) como animal de ensayo. Se disolvió MPTP en una solución salina fisiológica de manera que la concentración fuese de 4 mg/ml y después se administró en el ratón por vía subcutánea en un volumen de 10 ml/kg. Se suspendió un compuesto de ensayo en goma arábiga al 5%/solución salina fisiológica (p/v) de manera que la concentración fuese de 1 mg/ml. Se administraron por vía oral cada uno de los compuestos de ensayo o solventes de los mismos en el ratón 30 minutos, 24 horas y 48 horas después de la administración de MPTP. Se decapitó el ratón 72 horas después de la administración de MPTP, se extrajo el cerebro y se diseccionó cada lado del cuerpo estriado.

25

30

Se utilizó el cuerpo estriado izquierdo como muestra para detectar el nivel de proteínas mediante análisis de transferencia western. Se homogeneizó cada tejido en una solución de tampón HEPES-sacarosa (sacarosa 0,32 M, pepstatina 4 µg/ml, aprotinina 5 µg/ml, 20 µg/ml de inhibidor de tripsina, 4 µg/ml de leupeptina, fluoruro de fenilmetanosulfonilo 0,2 mM, ácido etilén-diamina-tetraacético (EDTA) 2 mM, etilenglicol 2 mM bis ácido (β-aminoetil-éter)tetraacético, HEPES 20 mM, pH 7,2) y se sometió a ensayo para proteínas utilizando un kit de

ácido bicinconínico para el ensayo de proteínas (proporcionado por Pierce Corporation). Cada muestra homogeneizada, que presentaba una cantidad igual de proteína que había sido disuelta en una solución tampón para muestras de Laemmli, se sometió a electroforesis por un gel de dodecilsulfato sódico-poliacrilamida. La proteína separada mediante electroforesis se transfirió eléctricamente a una membrana de fluoruro de polivinilideno. La membrana se hizo reaccionar con un anticuerpo primario específico para TH, TDA y proteínas de mantenimiento celular, es decir, la subunidad $\alpha 1$ de la Na^+/K^+ -ATPasa y la actina (Na^+/K^+ -ATPasa es un producto de UpState Biotechnology Inc.; los demás son productos de Chemi-Con Corporation). A continuación se fijó un anticuerpo secundario marcado con peroxidasa de rábano picante (un producto de Amersham K.K.) para cada anticuerpo primario y se detectó la quimioluminiscencia asociada a la actividad enzimática de la peroxidasa utilizando una película de rayos X. La densidad de la banda de proteínas sobre la película se analizó utilizando un densitómetro (un producto de Bio-Rad Laboratories Inc.) para obtener el valor de TH respecto a la Na^+/K^+ -ATPasa y el valor de TDA respecto a la actina.

El cuerpo estriado derecho, el peso de tejido del cual se midió inmediatamente después de la disección, se utilizó como muestra de análisis para determinar el contenido de dopamina. Se homogeneizó cada tejido en una solución de ácido perclórico 0,1 N que contenía isoproterenol como sustancia de estándar interno de la medición, utilizando un homogeneizador ultrasónico, bajo enfriamiento con hielo. El sobrenadante obtenido de 20.000 g de homogenado que había sido centrifugado a 4°C durante 15 minutos se sometió a cromatografía líquida de alto rendimiento con una columna de fase inversa (un producto de Eicom Corporation). Se hizo fluir una fase móvil de metanol al 15%, solución tampón de ácido cítrico 0,1 M/acetato sódico 0,1 M (que contenía 190 mg/l de octano-sulfonato de L-sodio y 5 mg/l de EDTA, pH 3,5) a una tasa de 0,5 ml/min. y el pico de dopamina de cada muestra se detectó utilizando un detector electroquímico (voltaje aplicado: +750 mV frente a Ag/AgCl, un producto de Eicom Corporation). Haciendo referencia al pico de dopamina identificado, se calculó el contenido de dopamina por peso de tejido en cada muestra utilizando software de análisis (un producto de Gilson Inc.).

En ambos análisis, el valor de la muestra derivada del ratón inducido con MPTP en el que sólo se había administrado el compuesto de ensayo o el solvente, se expresó respecto al valor de la muestra derivada del ratón sin tratamiento de MPTP (100%). Se analizaron los valores estadísticamente utilizando un sistema de análisis estadístico no clínico y se definieron los valores de significancia de probabilidad inferior a 0,05 como significativos. En el ratón inducido con MPTP, en el caso de que el grupo de fármaco de ensayo mostrase un incremento del nivel de proteína comparado con el grupo de solvente, y se observase una diferencia significativa entre estos grupos en la prueba de t, se consideró que el fármaco de ensayo presentaba actividad neuroprotectora de la dopamina.

Tabla 2

Nivel proteico de tirosina hidroxilasa (TH) en la región del cuerpo estriado cerebral (% respecto al control)

Dosis de compuesto de ensayo	(% respecto al control)	
	0 mg/kg	10 mg/kg
Compuesto del Ejemplo 1	51,6	86,2
Compuesto del Ejemplo 65	50,2	65,2
Compuesto del Ejemplo 67	57,7	77,9
Compuesto del Ejemplo 70	49,5	90,2

Tabla 3

Nivel proteico de transportador de dopamina (TDA) en la región del cuerpo estriado cerebral (% respecto al control)

Dosis de compuesto de ensayo	(% respecto al control)	
	0 mg/kg	10 mg/kg
Compuesto del Ejemplo 1	29,5	84,7
Compuesto del Ejemplo 65	43,1	73,0
Compuesto del Ejemplo 67	38,4	50,9
Compuesto del Ejemplo 70	39,6	64,1

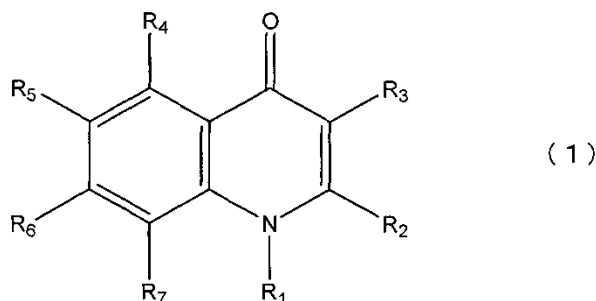
Tabla 4

Contenido de dopamina en la región del cuerpo estriado cerebral (% respecto al control)

Dosis de compuesto de ensayo	(% respecto al control)	
	0 mg/kg	10 mg/kg
Compuesto del Ejemplo 1	4,8	39,6
Compuesto del Ejemplo 65	4,0	31,2
Compuesto del Ejemplo 67	12,0	26,7
Compuesto del Ejemplo 70	8,9	26,5

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de quinolona representado por la fórmula (1) siguiente para la utilización en la terapia y/o la profilaxis de enfermedades neurodegenerativas, enfermedades inducidas por una disfunción neurológica, o enfermedades inducidas por el deterioro de la función mitocondrial:



o una sal del mismo, en el que:

R₁ representa hidrógeno;
R₂ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆; y

R₃ representa fenilo, naftilo, piridilo, furilo, tienilo, indolilo, benzodioxolilo o benzotienilo, en el que el anillo aromático o heterocíclico representado por R₃ puede sustituirse con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en los sustituyentes (1) a (6) siguientes:

- (1) alquilo C₁-C₆,
- (2) alquilo C₁-C₆ sustituido con halógeno,
- (3) alcoxi C₁-C₆,
- (4) alcoxi C₁-C₆ sustituido con halógeno,
- (5) fenilo que presenta opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆, y
- (6) halógeno,

R₄ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido con halógeno, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, fenilo, cicloalquilo C₃-C₈, o carbamoilo que presenta opcionalmente uno o dos grupos alquilo C₁-C₆;

R₅ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halógeno, alcoxi C₁-C₆, benzoilamino o imidazolilo,

R₆ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆; y

R₇ representa cualquiera de los grupos (1) a (17) siguientes:

- (1) alquilo C₁-C₆,
- (2) alcoxi C₁-C₆,
- (3) fenoxi,
- (4) ciclo-alquilo C₃-C₈,
- (5) halógeno,
- (6) alquiltio C₁-C₆,
- (7) amino que presenta opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₈,
- (8) carbamoilo que presenta opcionalmente uno o dos grupos alquilo C₁-C₆,
- (9) pirrolidinilo,
- (10) azepanilo,
- (11) morfolinilo,
- (12) piperazinilo que presenta opcionalmente uno o dos grupos alquilo C₁-C₆,
- (13) imidazolilo que presenta opcionalmente uno o dos grupos alquilo C₁-C₆,
- (14) furilo,
- (15) tienilo,
- (16) benzotienilo, y
- (17) pirrolidinilcarbonilo.

2. Compuesto de quinolona para su utilización según la reivindicación 1, en el que la enfermedad neurodegenerativa se selecciona de entre el grupo que consiste en enfermedad de Parkinson, síndrome de Parkinson, parkinsonismo juvenil, degeneración nigroestriatal, parálisis supranuclear progresiva, acinesia pura, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, enfermedad priónica, degeneración corticobasal, enfermedad difusa con cuerpos de Lewy, enfermedad de Huntington, corea-acantocitosis, corea hereditario benigno, coreoatetosis

paroxística, temblor hereditario, mioclonía esencial, síndrome de Gilles de la Tourette, síndrome de Rett, balismo degenerativo, distonía muscular deformante, atetosis, tortícolis espasmódica, síndrome de Meige, parálisis cerebral, enfermedad de Wilson, enfermedad de Segawa, síndrome de Hallervorden-Spatz, distrofia neuroaxonal, atrofia palidal, degeneración espinocerebelosa, atrofia cortical cerebral, atrofia cerebelosa de tipo Holmes, atrofia olivopontocerebelosa, atrofia olivopontocerebelosa hereditaria, enfermedad de Joseph, atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana, enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, ataxia de Friedreich, síndrome de Roussy-Levy, síndrome de May-White, ataxia cerebelosa congénita, ataxia episódica hereditaria, ataxia-telangiectasia, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis bulbar progresiva, atrofia muscular progresiva espinal, atrofia muscular espinobulbar, enfermedad de Werdnig-Hoffmann, enfermedad de Kugelberg-Welander, paraparesia espástica hereditaria, siringomielia, siringobulbia, malformación de Arnold-Chiari, síndrome de la persona rígida, síndrome de Klippel-Feil, síndrome de Fazio-Londe, mielopatía inferior, síndrome de Dandy-Walker, espina bífida, síndrome de Sjogren-Larsson, mielopatía por radiación, degeneración macular relacionada con la edad y apoplejía cerebral seleccionada de entre el grupo que consiste en infarto cerebral y hemorragia cerebral y/o disfunción o déficits neurológicos asociados.

3. Compuesto de quinolona para su utilización según la reivindicación 1, en el que la enfermedad inducida por una disfunción neurológica se selecciona de entre el grupo que consiste en lesión de la médula espinal, neuropatía inducida por quimioterapia, neuropatía diabética, daño por radiación y una enfermedad desmielinizante seleccionada de entre el grupo que consiste en esclerosis múltiple, encefalomiелitis diseminada aguda, mielitis transversa, leucoencefalopatía multifocal progresiva, panencefalitis esclerosante subaguda, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y síndrome de Guillain-Barre.

4. Compuesto de quinolona para su utilización según la reivindicación 1, en el que la enfermedad inducida por el deterioro de la función mitocondrial se selecciona de entre el grupo que consiste en síndrome de Pearson, diabetes, sordera, migraña maligna, enfermedad de Leber, MELAS, MERRF, síndrome de solapamiento de MERRF/MELAS, NARP, miopatía pura, cardiomiopatía mitocondrial, miopatía, demencia, ataxia gastrointestinal, anemia sideroblástica adquirida, pérdida de la audición inducida por aminoglucósidos, deficiencia de complejo III debida a variantes heredadas de citocromo b, lipomatosis simétrica múltiple, ataxia, mioclonía, retinopatía, MNGIE, enfermedad de ANT1, enfermedad de Twinkle, enfermedad de POLG, mioglobinuria recurrente, SANDO, ARCO, deficiencia de complejo I, deficiencia de complejo II, atrofia del nervio óptico, deficiencia infantil fatal de complejo IV, síndrome de la deficiencia de ADN mitocondrial, encefalomiелopatía de Leigh, síndrome de oftalmoplejía externa progresiva crónica (OEPC), síndrome de Kearns-Sayre, encefalopatía, lactacidemia, mioglobinuria, enfermedades mitocondriales inducidas por fármaco, esquizofrenia, trastorno de depresión mayor, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, episodio mixto, trastornos distímicos, depresión atípica, trastornos afectivos estacionales, depresión posparto, depresión menor, trastorno depresivo breve recurrente, depresión intratable, depresión crónica, depresión doble e insuficiencia renal aguda.