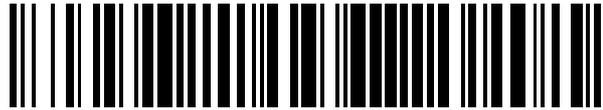


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 946 987**

51 Int. Cl.:

C07C 211/38	(2006.01)	A61P 27/02	(2006.01)	A61K 31/04	(2006.01)
C07C 209/76	(2006.01)	A61P 25/08	(2006.01)		
A61K 31/21	(2006.01)	A61P 7/02	(2006.01)		
A61P 9/10	(2006.01)	A61P 3/06	(2006.01)		
A61P 39/06	(2006.01)	A61P 11/00	(2006.01)		
A61P 25/16	(2006.01)	A61P 3/10	(2006.01)		
A61P 25/28	(2006.01)	A61P 1/18	(2006.01)		
A61P 25/00	(2006.01)	A61P 1/16	(2006.01)		
A61P 9/00	(2006.01)	A61P 13/12	(2006.01)		
A61P 25/14	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.05.2015 PCT/CN2015/000314**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.12.2015 WO15180485**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.05.2015 E 15798914 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.03.2023 EP 3150574**

54 Título: **Compuesto de nitrato de amantadina con efecto neuroprotector y su preparación y uso médico**

30 Prioridad:

29.05.2014 CN 201410235747

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

31.07.2023

73 Titular/es:

**GUANGZHOU MAGPIE PHARMACEUTICALS CO., LTD. (100.0%)
No. 1 Luoxuan Si Road, Offices Floor 6,
International Bioland
Guangzhou, Guangdong 510005 , CN**

72 Inventor/es:

**WANG, YUQIANG;
LIU, ZHENG;
YU, PEI;
SUN, YEWEL;
ZHANG, ZAIJUN;
ZHANG, GAOXIAO;
SHAN, LUCHEN;
YI, PENG y
LARRICK, JAMES**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 946 987 T3

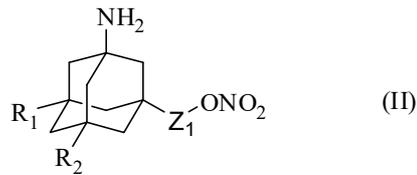
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Compuesto de nitrato de amantadina con efecto neuroprotector y su preparación y uso médico

- 5 El campo de la invención
La invención se refiere al campo médico y, más concretamente, a los derivados de la amantadina con efectos neuroprotectores, sus métodos de preparación y su uso para la fabricación de medicamentos y la prevención y el tratamiento de enfermedades.
- 10 Antecedentes de la invención
La amantadina y sus derivados tienen una variedad de actividades biológicas y se han utilizado ampliamente en el campo médico. El Adamantano (1 - aminoetil adamantano) se utiliza actualmente como medicamento para prevenir y tratar la gripe. La amantadina se usa ampliamente para tratar la gripe y la enfermedad de Parkinson (pd) (schwab y otros, j.am.med.asoc.1968208: 1168). El memantina (1,3 - dimetilamantadina) se utiliza actualmente como el único antagonista del receptor nmda demostrado por la FDA para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer moderada a grave (ad). Los receptores nmda son un subtipo importante de los receptores de Glutamato tipo ion de aminoácidos excitantes del sistema nervioso central y también son receptores importantes relacionados con los procesos de aprendizaje y memoria. Cuando se abren los canales de los receptores nmda, algunos iones positivos, como Ca^{2+} , K^{+} y Na^{+} , pueden ser selectivamente permitidos en las células, y la entrada de estos iones, especialmente los de calcio, puede provocar una serie de reacciones bioquímicas que pueden causar neurotoxicidad y, en última instancia, la apoptosis de las neuronas. La memantina es un antagonista no competitivo del canal abierto del receptor nmda, que puede unirse a sitios de unión en el canal de iones para bloquear el flujo de iones, por lo que tiene un efecto neuroprotector. La Unión de la memantina al receptor nmda es reversible y tiene una tasa de disociación moderada, lo que garantiza efectos farmacológicos y, por otro lado, evita que se bloqueen los canales de la función fisiológica normal (lipton y otros, Journal of neurochemistry 2006, 97: 1611 - 1626). Al mismo tiempo, la memantina tiene una fuerte dependencia de voltaje del antagonismo del receptor nmda y solo puede unirse al receptor cuando las neuronas están despolarizadas, por lo que cuando las neuronas continúan polarizadas en condiciones patológicas, la memantina puede bloquear la activación del receptor nmda. Pero sin bloquear la activación del receptor nmda en condiciones fisiológicas normales (wenk y otros, CNS Drug Reviews 2003, 9 (3): 275 - 308; Mckage, Drugs and senescence, 2010, 27 (2): 177 - 179. Este mecanismo de protección también es de gran importancia para el tratamiento de otras enfermedades del sistema nervioso central, como accidentes cerebrovasculares, enfermedad de Parkinson y ALS. WO0162706 revela el nitrato de amantadina como inhibidor del nmda, que puede usarse para tratar enfermedades neurológicas. WO2005110468 revela el uso del nitrato de amantadina como inhibidor del nmda para reducir el riesgo de demencia.
- 15
20
25
30
35
40
45
50
55
- El óxido nítrico (NO) también tiene una variedad de actividades biológicas en el cuerpo y tiene la función de moléculas de señalización. Las moléculas de óxido nítrico pueden penetrar la pared celular en las células musculares lisas, relajar las células, expandir los vasos sanguíneos y reducir la presión arterial. Las moléculas de no también pueden entrar en las células plaquetas y reducir su actividad, lo que inhibe la aglomeración celular y la adhesión al epitelio vascular, evitando aún más la trombosis y la aterosclerosis. El óxido nítrico, como gas de radicales libres con electrones no emparejados, es muy inestable en el cuerpo y reacciona fácilmente con los radicales libres, por lo que puede reducir la cantidad de radicales libres. La acumulación de radicales libres puede provocar la ruptura de ácidos nucleicos, la inactivación de enzimas, la despolimerización de polisacáridos y la peroxidación lipídica, que pueden terminar en la muerte de neuronas (yan y otros, biología de radicales libres 2013, 62: 90 - 101). El no tiene una alta actividad contra varios radicales libres y puede reducir efectivamente la cantidad de radicales libres, sin embargo, su síntesis en el cuerpo requiere óxido nítrico sintasa (nos). En circunstancias normales, la actividad de nos es relativamente baja y necesita ser activada con nitromoléculas o saponinas. La introducción de grupos de Liberación de no en medicamentos de moléculas pequeñas (como la nitroglicerina) puede aumentar el contenido de no en el cuerpo, mejorando así significativamente el efecto terapéutico. Debido a que la patogénesis de la ad es bastante compleja, los métodos actuales disponibles para el tratamiento clínico de la ad son muy limitados; Solo hay cuatro inhibidores de la acetilcolinesterasa y un inhibidor del receptor nmda. Esta molécula farmacológica con función de una sola Diana solo puede aliviar algunos síntomas clínicos, pero no puede curar realmente la enfermedad ad, por lo que no puede bloquear el proceso neurodegenerativo.
- Resumen de la invención
La presente invención tiene como objetivo proporcionar un compuesto de nitrato de amantadina con un objetivo multifuncional y un efecto neuroprotector. En estos compuestos, basados en la teoría del diseño de fármacos de los grupos de fármacos, se unen a la misma molécula varios grupos de fármacos con dianas específicas, lo que hace que estos compuestos puedan tener la función de inhibir el nmda, liberar no, inhibir la entrada de calcio, eliminar radicales libres y neuroprotección. Estos compuestos tienen múltiples mecanismos que pueden usarse para mejorar la eficacia y reducir la toxicidad y los efectos secundarios relacionados con el tratamiento combinado.
- 60
65
- La presente invención también tiene como objetivo proporcionar un método de preparación de un compuesto de nitrato de amantadina con un efecto neuroprotector.
La presente invención también tiene como objetivo proporcionar el uso de compuestos de nitrato de

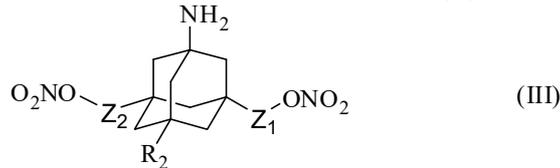
amantadina con efectos neuroprotectores en la fabricación de medicamentos.
 Los compuestos de la presente invención tienen la estructura de la fórmula (II):



Entre ellos:

- 5 R2 es hidrógeno. R1 es alquilo de cadena recta o rama; Y Z1 es una cadena de carbono de cadena recta o rama conectada a un grupo de nitrato y que Z1 y R3 contengan no menos de 3 átomos de carbono juntos, preferiblemente no menos de 4, como 4 - 6.

Los compuestos de la presente invención tienen alternativamente la fórmula (III):

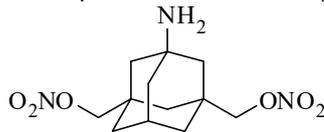


10 Entre ellos:

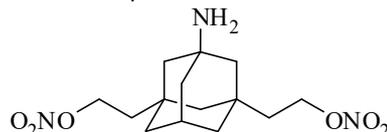
R2 es hidrógeno, alquilo de cadena recta o rama, arilo opcional reemplazado o no reemplazado o arilo heterogéneo; o contiene grupos de nitrato;

- 15 Z1 y Z2 son cada uno de forma independiente cadenas de carbono rectas o afluentes conectadas a grupos de nitratos, en los que Z1 y Z1 pueden ser reemplazados de forma independiente por heteroátomos, alquilo, aril y heteroaril, y Z1 y Z4 pueden tener de uno a seis átomos de carbono de forma independiente, como 1 - 6, 1 - 5, 2 - 6, 2 - 5, 2 - 4 o 3 - 6.

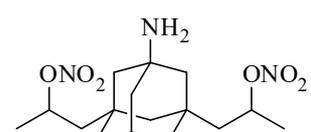
Los compuestos de la fórmula (III) se seleccionan preferentemente:



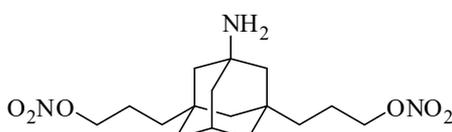
NM-008



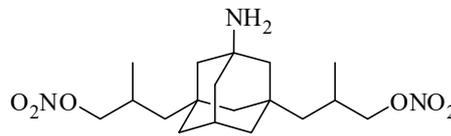
NM-009



NM-010

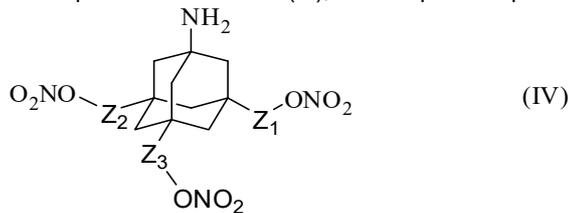


NM-011



NM-012

En los compuestos de fórmula (III), los compuestos preferidos con estructura de la fórmula (IV):

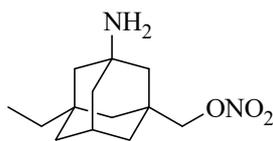


20

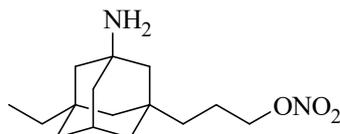
Entre ellos:

- 25 Z1, z2 y z3 son cada uno de forma independiente cadenas de carbono rectas o afluentes conectadas a los grupos de nitratos, en los que z1, Z1 y z33 pueden ser reemplazados de forma independiente por heteroátomos, alquilo, arilos y heteroarilos, y z1, z3 y z2 tienen de forma independiente entre uno y seis átomos de carbono, como 1 - 6, 1 - 5, 2 - 6, 2 - 5, 2 - 4 o 3 - 6.

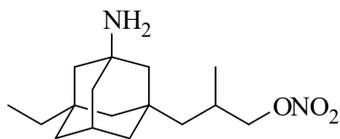
En algunas implementaciones preferidas, los compuestos de fórmula (II) incluyen, pero no se limitan a, las siguientes estructuras específicas:



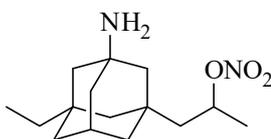
NM-004



NM-005



NM-006



NM-007

La invención proporciona además un método de preparación de derivados de amantadina. El método incluye la introducción de grupos aminérgicos a través de la reacción Ritter utilizando un material de partida de Adamantano sustituido o no sustituido por bromo, alquilo o alquilo, y luego la formación de grupos nitratos en la Cadena lateral reemplazada de la Adamantina mediante la transesterificación de grupos hidroxilo Unidos al anillo de Adamantano mediante el uso de nitratos que emiten humo.

Los compuestos de la presente invención son efectivos para proteger las células, especialmente las células nerviosas, y pueden usarse para fabricar suplementos o medicamentos. Los medicamentos pueden incluir cantidades terapéuticamente efectivas de los compuestos mencionados en este artículo con estructura de fórmula (II), (III) o (IV) o sus sales desde una perspectiva farmacéutica aceptable.

Los compuestos de la presente invención muestran múltiples mecanismos funcionales, incluyendo la inhibición del nmda, la liberación de no, la inhibición de la entrada de calcio, la eliminación de radicales libres y la función de proteger las células, especialmente las células nerviosas. Por lo tanto, los compuestos pueden usarse para preparar fármacos citoprotectores para prevenir o tratar enfermedades relacionadas con el aumento de iones de calcio, la producción excesiva de radicales libres o la activación excesiva de receptores nmda, como la enfermedad de alzheimer, la enfermedad de parkinson, los accidentes cerebrovasculares, la enfermedad de huntington, la Esclerosis lateral amiotrófica, la Miastenia gravis, el glaucoma, etc. Los métodos para prevenir o tratar tales enfermedades incluyen la administración a un paciente de un medicamento preparado a partir de un compuesto que contenga una cantidad efectiva de las fórmulas (I) a (V) mencionadas en este artículo o su sal desde una perspectiva farmacéutica aceptable o su complejo farmacológico.

Las siguientes definiciones se utilizan para describir y definir el significado y el alcance de los términos utilizados en este artículo.

Como se utiliza en este artículo, el término "alquilo" se refiere a cadenas alquílicas rectas, secundarias o circulares no reemplazadas con hasta 10 átomos de carbono. Los alquilos de cadena recta incluyen alquilos saturados como metilos, etilos, n - propil, n - butil, n - amilo, n - hexil, n - Heptano y n - octilo, así como alquilos insaturados como alquilos que contienen grupos vinílicos, alquílicos, carbonil y ciano. Los alquilos de cadena ramificada incluyen, por ejemplo, grupos de propilo, butil, isobutil, terc - butil y neopentilo. Los grupos de cicloalquilo ("cicloalquilo") incluyen, por ejemplo, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil y ciclohexilo. El alquilo puede tener uno o más sustitutos hidrofóbicos. Entre los ejemplos no restrictivos de los sustitutos se encuentran N(CH₃)₂, F, Cl, Br, I, OCH₃, CO₂CH₃, CN, arilo y heteroarilo. El término "alquilo" se refiere también a alquilos de cadena recta, rama o anillo no reemplazados o reemplazados, en los que hay hasta 10 átomos de carbono y al menos un Heteroátomo (por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre). Los alquilos de cadena recta incluyen, por ejemplo, CH₂CH₂OCH₃, CH₂CH₂N(CH₃)₂ y CH₂CH₂SCH₃. los alquilos de cadena secundaria incluyen, por ejemplo, CH₂CH(OCH₃)CH₃, CH₂CH(N(CH₃)₂)CH₃ y CH₂CH(OCH₃)CH₃. los alquilos cíclicos incluyen, por ejemplo, anillos de seis yuanes, como CH(CH₂CH₂)₂O, CH(CH₂CH₂)₂NCH₃ y CH(CH₂CH₂)₂S, y los anillos de cinco yuanes correspondientes.

El término "arilo" se refiere a los grupos aromáticos, de anillo de carbono y heteroarilo no reemplazados o reemplazados. Los grupos aromáticos pueden ser monocíclicos o policíclicos condensados. Los arilo pueden ser reemplazados por uno o más sustitutos, incluidos, pero no limitados a, N(CH₃)₂, F, Cl, Br, I, OCH₃, CO₂CH₃, CN, arilo y heteroarilo.

Los grupos heteroarílicos pueden ser grupos monocíclicos o policíclicos reemplazados o no reemplazados con al menos un heteroátomo, como nitrógeno, oxígeno y azufre. Por ejemplo, los grupos heteroarílicos típicos que contienen uno o más átomos de nitrógeno pueden incluir, por ejemplo, tetrazolil, pirrolil, piridinil (por ejemplo, piridina - 4 - grupo, piridina - 3 - grupo, piridina - 2 - grupo), piridazinil, indeno, quinilo (por ejemplo, quinolina - 2 - grupo, quinolina - 3 - grupo), imilo, isoquinilo, pirazol, pirazinil, pirimidinil, piridinil o piridazinil; Los grupos heteroarílicos típicos con un átomo de oxígeno incluyen furano - 2 - grupo, furano - 3 - Grupo o benzofurano; Los grupos heteroarílicos típicos que contienen un átomo superficial pueden incluir, por ejemplo, grupos de Tiofeno y grupos de benzotiofeno; Los grupos heteroarílicos de los átomos típicos que contienen oxígeno pueden incluir, por ejemplo, 2 - furano, 3 - furano o benzofurano; Los grupos heteroarílicos típicos que contienen más de un Heteroátomo incluyen alquilo de butano heterocíclico furano, Grupo oxazol, Grupo isoxazol, Grupo tiazol y bencilo. Los grupos heterocíclicos pueden ser reemplazados por uno o más sustitutos. Estos sustitutos incluyen O-alquilo, NH-alquilo, N (alquilo)₂, NHC(O)alquilo, F, Cl,

Br, I, OH, OCF₃, CO₂-alquilo, CN y aril o poliaryl.

El término "aceptable desde el punto de vista farmacéutico" se refiere a la ausencia de toxicidad inaceptable de un compuesto en una sal o un excipiente. Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen aniones inorgánicos, como iones de cloro, iones de bromo, iones de yodo, grupos de ácido sulfúrico, grupos de ácido sulfuroso, grupos de ácido nítrico, grupos de ácido nitroso, grupos de ácido fosfórico, grupos de ácido fosfórico, etc. Los aniones orgánicos incluyen grupos de ácido acético, grupos de ácido acético, grupos de ácido propiónico, grupos de ácido cinámico, grupos de ácido sulfónico de tolueno, grupos de ácido cítrico, grupos de ácido láctico, grupos de ácido glucónico, etc. Los excipientes desde el punto de vista farmacéutico aceptables se describen de la siguiente manera (véase también E.W. Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences Mack Publishing Company (1995), Philadelphia, PA, edición 19).

Los nuevos compuestos de la presente invención incluyen los compuestos de las fórmulas (II) a (IV) anteriores. Estos compuestos también tienen en la estructura de la amantadina al menos un grupo de sustitución seleccionado entre amido, Aster y nitrato, por lo que tienen mecanismos multifuncionales para inhibir la monoaminidasa y la colinesterasa, liberar no, liberar H₂S y eliminar radicales libres, y tienen un buen efecto protector sobre las células, especialmente las células nerviosas. Los compuestos se pueden utilizar para la preparación de fármacos con efectos citoprotectores y para la prevención y el tratamiento de enfermedades relacionadas con la monoaminoxidasa, la colinesterasa o los radicales libres, que generalmente se refieren a enfermedades relacionadas con la neurodegeneración y los radicales libres, entre otros. Tales enfermedades incluyen, pero no se limitan a, enfermedades relacionadas con la monoaminoxidasa, como la enfermedad de parkinson, la enfermedad de alzheimer, la demencia, la hipertensión, la diarrea, la depresión, el asma y las alergias; Enfermedades relacionadas con la colinesterasa, como la enfermedad de alzheimer, la enfermedad de parkinson, la enfermedad de huntington, la Esclerosis lateral amiotrófica, la Miastenia gravis, el glaucoma, el hipertiroidismo, la hipertensión, el asma bronquial, la hiperlipidemia Tipo IV y la insuficiencia renal; Enfermedades relacionadas con no o lesiones por estrés oxidativo o radicales libres, como accidentes cerebrovasculares, traumas cerebrales, epilepsia, enfermedad de parkinson, enfermedad de huntington, Esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de alzheimer, daño cerebral hipóxico - isquémico, hemorragia cerebral, demencia, cardiopatía isquémica, coágulos sanguíneos, aterosclerosis arterial, hipercolesterolemia, enfisema, cataratas, diabetes, pancreatitis aguda, Enfermedades hepáticas, daño renal y cáncer causadas por el alcohol; Enfermedades relacionadas con el H₂S, por ejemplo, enfermedades cardiovasculares, inflamación, aterosclerosis, diabetes, enfermedad de alzheimer, enfermedad de parkinson, obesidad, cáncer, accidentes cerebrovasculares y lesiones cerebrales traumáticas; Y enfermedades relacionadas con la neurodegeneración, como isquemia cerebral, enfermedad de parkinson, enfermedad de alzheimer, Esclerosis lateral amiotrófica, Telangiectasia ataxia, encefalopatía esponjiforme bovina, enfermedad Creutzfeldt-jakob, ataxia medular-cerebelosa, esclerosis múltiple, Esclerosis lateral primaria y atrofia muscular espinal.

La presente invención proporciona compuestos con grupos de ésteres (incluidos grupos de carbamato opcionalmente reemplazados o no reemplazados), grupos de aminoácidos y/o nitratos y sus derivados, y los compuestos pueden administrarse a pacientes en forma de sales o complejos farmacéuticos desde una perspectiva farmacéutica aceptable. Algunos complejos pueden requerir la formación de composiciones farmacéuticas con transportistas o excipientes adecuados. El término "cantidad efectiva de tratamiento" se refiere a la cantidad de compuesto necesaria para lograr el efecto deseado.

Múltiples preparaciones se pueden utilizar para preparar composiciones farmacéuticas que contengan compuestos con múltiples funciones de mecanismo, incluyendo formas sólidas, semisólidas, líquidas y gaseosas (remington's Pharmaceuticals sciences, Mack Publishing Company (1995), Philadelphia, PA, edición 19). Tabletas, píldoras, gránulos, tabletas, geles, ungüentos, soluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes y aerosoles son ejemplos de este tipo de preparaciones. El preparado puede administrarse de forma local o sistémica o mediante almacenamiento o liberación continua. La aplicación de la composición puede llevarse a cabo de varias maneras. Además, se pueden utilizar métodos orales, orales, rectales, extraintestinales, intraabdominales, intradérmicos, cutáneos e intratraqueales.

Cuando los compuestos y derivados mencionados en este artículo se administran por inyección, pueden prepararse disolviéndolos, suspendiéndolos o emulsionándolos en un disolvente acuático o no acuático. Los aceites vegetales o similares, los glicéridos de ácidos grasos sintéticos, los ácidos grasos superiores y el Propilenglicol son ejemplos de disolventes no acuáticos. El compuesto se prepara preferentemente en una solución acuosa, como una solución de Hank's, una solución de ringer's o un amortiguador salino.

Cuando los compuestos y derivados mencionados en este artículo se administran por vía oral, pueden prepararse mediante una combinación con un vector desde una perspectiva farmacéutica aceptable conocido en este campo. el vector permite que los compuestos se preparen en tabletas, píldoras, suspensiones, líquidos o geles para la administración oral del paciente. Las preparaciones orales se pueden obtener de diversas maneras, incluyendo la mezcla de compuestos con excipientes sólidos, la molienda opcional de la mezcla resultante, la adición de aditivos adecuados y el tratamiento de la mezcla de partículas. La siguiente lista incluye ejemplos de excipientes disponibles para preparaciones orales: azúcares como lactosa, sacarosa, Manitol o sorbitol; Preparaciones celulósicas como almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de papa, gelatina, Goma de huanggang, metilcelulosa, hidroxipropilmicrocelulosa, CMC sódica y polipirrolidona de polietileno (PVP).

Los compuestos descritos en este artículo también se pueden entregar desde envases presurizados y

pulverizadores o desde inhaladores de polvo seco en preparaciones de aerosol. Los propulsores adecuados que se pueden utilizar en pulverizadores incluyen, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, Diclorotetrafluoroetano y dióxido de carbono. En el caso de los aerosoles presurizados, la dosis se puede determinar proporcionando una válvula para transportar la cantidad ajustada de compuestos.

5 La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención contiene una cantidad terapéutica efectiva de compuestos de varios mecanismos. La cantidad del compuesto dependerá del paciente tratado. Al decidir la dosis adecuada, se debe tener en cuenta el peso del paciente, la gravedad de la enfermedad, la forma de Administración y el juicio del médico recetador. La determinación de la cantidad efectiva terapéutica de los compuestos mencionados en este artículo debe ser realizada por un médico experimentado.

10 Aunque la cantidad efectiva terapéutica de los compuestos mencionados en este artículo o sus derivados cambiará en función del paciente tratado, la dosis adecuada suele oscilar entre unos 10 mg y 10 g de compuestos.

15 La invención tiene las siguientes ventajas en comparación con la tecnología existente: la invención proporciona sustancias con estructuras novedosas y múltiples mecanismos o funciones que pueden usarse para inhibir el nmda, liberar no, inhibir la entrada de calcio, eliminar radicales libres y proteger células, especialmente células nerviosas. Por lo tanto, los compuestos pueden usarse para preparar medicamentos citoprotectores para la prevención o el tratamiento de enfermedades que generalmente incluyen: enfermedades relacionadas con la neurodegeneración como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de parkinson, así como enfermedades relacionadas con los radicales libres como accidentes cerebrovasculares y enfermedades cardíacas.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1 es un esquema de síntesis ejemplar del compuesto NM-002 (explicativo).

Figura 2 es un esquema de síntesis ejemplar del compuesto NM-004.

25 Figura 3 es un esquema de síntesis ejemplar del compuesto NM-005.

Figura 4 es un esquema de síntesis ejemplar del compuesto NM-008.

Figura 5 es un esquema de síntesis ejemplar del compuesto NM-009.

Figura 6 es un esquema de síntesis ejemplar del compuesto NM-011.

Figura 7 es un esquema de síntesis ejemplar del compuesto NM-012.

30 Figura 8 muestra el efecto protector del compuesto NM-008 sobre el infarto cerebral en ratas modelo de isquemia cerebral permanente, mientras que "*" indica una diferencia significativa en comparación con el Grupo control.

Descripción detallada de la implementación

35 Los siguientes ejemplos se utilizan solo para ilustrar y no están diseñados para limitar de ninguna manera el alcance de la presente invención.

Encarnación 1. síntesis del compuesto NM-002A

40 El compuesto AD-003e (1,48 g, 5 mmol) se disuelve en 30 mL de Diclorometano seco y se enfría en un baño de agua helada. Añadir una solución mixta de ácido acético y ácido nítrico fumante (relación de volumen 3: 2) (3 mL). La reacción duró 10 - 15 minutos en un baño de agua helada. Verter la mezcla de reacción en una solución de bicarbonato de sodio de 30 mL 1n, luego separar el Diclorometano y extraer la capa de agua con Diclorometano (20mL×3). Fusionar la capa orgánica, lavarla con agua (30 mL), secarla con sulfato de sodio anhidro y filtrarla. La capa de Diclorometano se destila a presión reducida para obtener un producto bruto en forma de aceite incoloro, que se separa por cromatografía de columna de sílica (éter de petróleo: Diclorometano = 10: 1) para obtener un NM-002a en forma de aceite incoloro (107g, 62,9%). ESI-MS: m/z 340.2 ($[M]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 0.83 (s, 3 H), 1.15-1.24 (m, 2 H), 1.26-1.47 (m, 14 H), 1.56-1.80 (m, 5 H), 2.06-2.14 (m, 1 H), 4.22 (s, 2 H), 6.51 (s, 1 H).

Encarnación 2. síntesis del compuesto NM-002

50 Añadir una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter (5 mL) al compuesto NM-002a (680 mg, 2 mmol). La reacción se realizó a temperatura ambiente y se monitoreó con TLC. Cuando se completa la reacción, el sólido blanco se precipita. La mezcla resultante se filtró para obtener sólidos blancos y se lavó con éter seco para obtener un NM-002 puro (390 mg, 70,7%). ESI-MS: m/z 341.0 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 0.88 (s, 3 H), 1.19-1.29 (m, 2 H), 1.30-1.38 (m, 2 H), 1.38-1.52 (m, 4 H), 1.54-1.64 (m, 2 H), 1.66-1.73 (m, 2 H), 2.18-2.24(m, 1 H), 4.29 (s, 2 H), 8.11 (s, 3 H).

55 Encarnación 3. síntesis del compuesto NM-004A

60 Añadir 20 mL de ácido sulfúrico concentrado, 2 mL de n-hexano y 970 mg de compuesto NM-003A (4 mmol) a un matraz de fondo redondo de 50 mL colocado en un baño de agua helada. Mantenga en un baño de agua helada, gotee lentamente el ácido fórmico (1,8 mL) y luego use un baño de agua helada para que la reacción se lleve a cabo durante 3 horas. Vierte la mezcla de reacción en 100 mL de agua helada y precipita el sólido. La mezcla resultante se deja reposar y luego se filtra al vacío para obtener sólidos amarillos claros. Secar el sólido, disolverlo en acetato de dietilo y alcalinizarlo con una solución acuosa de hidróxido de sodio a un pH aproximado de 9 - 10. Separar la capa de agua y extraer la capa orgánica con solución de agua de hidróxido de sodio (30 mL×3). Fusionar la capa de agua y luego acidificarla a un pH aproximado de 3 con una solución de ácido clorhídrico diluido. filtrar el material obtenido al vacío y secarlo para obtener el compuesto puro NM-004A (640 mg, 77%). ESI-MS: m/z 207 ($[M-H]^-$). 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 0.76 (t, 3 H, $J = 7.5$ Hz), 1.11 (q, 2 H, $J = 7.5$ Hz), 1.31-1.44 (m, 4 H), 1.47 (s, 2 H), 1.51-1.64 (m, 2 H), 1.66-1.81(m, 4 H), 2.01 (m, 2 H), 11.99 (s, 1 H).

Encarnación 4. síntesis del compuesto NM-004b

Añadir 624 mg de compuesto NM- 004a (3 mmol) al matraz de fondo redondo de 50 mL y enfriarlo en un baño de agua helada. Añadir ácido nítrico fuerte (0,55 mL) bajo agitación. Añadir ácido sulfúrico concentrado (1.3.5 mL) a la mezcla y mantener el reactivo en un baño de hielo durante 1 hora. Gotear con nitrilo (2,5 mL, 4,8 mmol) y mantener la reacción en un baño de hielo durante 1 hora. Vierta la mezcla de reacción en 20 mL de agua helada, revuelva violentamente durante 30 minutos y deje reposar durante la noche. Se precipitaron sólidos blancos. La mezcla resultante se filtra al vacío, se lava el sólido con una cantidad adecuada de agua y se seca para obtener el compuesto NM-004b (580g, 73%), que se utiliza directamente en el siguiente paso de reacción sin necesidad de una mayor purificación. ESI-MS: m/z 266 ([M+H]⁺). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, ppm): 0.74 (t, 3 H, $J = 7.5$ Hz), 1.15 (q, 2 H, $J = 7.5$ Hz), 1.26-1.35 (m, 2 H), 1.36-1.47 (m, 2 H), 1.52-1.70 (m, 4 H), 1.72-1.86 (m, 5 H), 1.88-1.98(m, 2 H), 2.13 (m, 1 H), 7.43 (s, 1 H).

Encarnación 5. síntesis del compuesto NM-004c

El compuesto NM-004b (878 mg, 3,3 mmol) se disuelve en 10 mL de tetrahidrofurano seco y se enfría en un baño de agua helada. Añadir 0,5 mL de Trietilamina y 0,5 mL de cloroformato de éster etílico a la mezcla a su vez. Después de 30 minutos, retire el baño de Hielo. La reacción se realizó a temperatura ambiente durante 4 horas. Filtrar el material obtenido y lavar los residuos con una cantidad adecuada de tetrahidrofurano. Recoger el filtrado y agregar 1,5g de borohidrido de sodio a él. Luego agregue 1 mL de agua con gotas de embudo de gota en 1 hora. Luego, la reacción duró una hora a temperatura ambiente y fue monitoreada con TLC. Una vez finalizada la reacción, se añaden 30 mL de agua y se evapora el THF al secado en Un evaporador rotativo a presión reducida. La capa de agua se extrae con éter acético (20mL×4). Fusionar la capa orgánica, lavarla con 0,5n de ácido clorhídrico (25 mL) y una solución de agua saturada de cloruro de sodio y agua, y secarla con sulfato de sodio anhidro. La solución resultante se evaporó a presión reducida para obtener productos gruesos en forma de aceite, que se separaron por columna de silicona (éter de petróleo: acetato de dietilo = 1: 1) para obtener un sólido blanco NM-004c (348 mg, 42%). ESI-MS: m/z 252.2 ([M+H]⁺). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, ppm): 0.76 (t, 3 H, $J = 7.5$ Hz), 1.03-1.20 (m, 4H), 1.28 (m, 4 H), 1.58 (m, 4 H), 1.75 (m, 5 H), 2.09 (s, 1 H), 3.02 (d, 2 H, $J = 5.5$ Hz), 4.38 (t, 1 H, $J = 5.5$ Hz), 7.33 (s, 1 H).

Encarnación 6. síntesis del compuesto NM-004d

Añadir el compuesto NM-004c (1,26 g, 5 mmol), el sólido de hidróxido de sodio (3g) y el dietilenglicol (20 mL) al matraz de fondo redondo de 250 mL. La mezcla de reacción se devuelve a 170 °C durante 15 horas y luego se enfría a temperatura ambiente. Vierte el material obtenido en 40g de hielo roto. Después de mezclar bien, extraiga la mezcla con acetato de dietilo (20mL×4). Fusionar la capa orgánica, lavarla con 30 mL de agua y 30 mL de solución saturada de cloruro de sodio y secarla con sulfato de sodio anhidro. Evaporar el disolvente para obtener productos gruesos en forma de aceite amarillo claro. El producto grueso se disuelve en 50 mL de acetato de dietilo seco, se añade HCl seco bajo agitación y se precipita una gran cantidad de sólidos blancos. Después de filtrar al vacío, lavar el sólido con una cantidad adecuada de acetato de dietilo seco para obtener NM-004d, sólido blanco (850 mg, 69,4%). ESI-MS: m/z 210.3 ([M + H]⁺). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, ppm): 0.74 (t, 3 H, $J = 7.6$ Hz), 1.15 (q, 2 H, $J = 7.6$ Hz), 1.26-1.35 (m, 2 H), 1.36-1.47 (m, 2 H), 1.53-1.68 (m, 4 H), 1.74-1.85 (m, 3 H), 1.88-1.96(m, 2 H), 2.13 (m, 1 H), 7.43 (s, 3 H).

Encarnación 7. síntesis del compuesto NM-004e

El compuesto NM-004d (2,45g, 10 mmol) se disolvió en 20 mL de agua, se alcalinizó con una solución de hidróxido de sodio a un pH aproximado de 10 y se extrajo con ácido acético etílico (30 mL×4). Fusionar la capa orgánica, lavarla con 30 mL de agua y secarla con sulfato de sodio anhidro. La descompresión eliminó el disolvente y obtuvo una Amina libre de aceite incoloro (1,57 g, 7,5 mmol). Sin más purificación, el aceite se disuelve en 50 mL de tetrahidrofurano seco y se añaden sucesivamente 1,56 g de Trietilamina (15,6 mmol), 2,55 g de anhídrido BOC (11,7 mmol) y 10 mg de dmap. La reacción se realizó a temperatura ambiente durante 5 horas y se monitoreó con TLC. Después de la reacción, se añadieron 30 mL de solución saturada de cloruro de amonio para enfriar la reacción. Descomprimir y evaporar el disolvente hasta que se seque, y extraer los residuos con acetato de dietilo (50 mL×4). Fusionar la capa orgánica y lavarla con 30 mL de ácido clorhídrico 0,1n y 30 mL de solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y secarla con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó al seco a presión reducida para obtener un producto grueso en forma de aceite incoloro, que se separó por cromatografía de columna de silicona (éter de petróleo: acetato de dietilo = 1: 1) para obtener un sólido blanco NM-004e (1,58g, 68%). ESI-MS: m/z 310.3 ([M + H]⁺). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, ppm): 0.75 (t, 3 H, $J = 7.5$ Hz), 1.03-1.19 (m, 4 H), 1.24 (m, 4 H), 1.36 (s, 9 H), 1.44 –1.58 (m, 4 H), 1.52-1.73 (m, 2 H), 2.08 (s, 1 H), 3.02 (d, 2 H, $J = 5.5$ Hz), 4.38 (t, 1 H, $J = 5.5$ Hz), 6.36 (s, 1 H).

Encarnación 8. síntesis del compuesto NM-004f

El compuesto NM-004e (620 mg, 2 mmol) se disuelve en 10 mL de Diclorometano seco y se enfría en un baño de agua helada. Añadir una solución mixta de ácido acético y ácido nítrico fumante (2 mL) (relación de volumen de 3: 2). La reacción se realizó en un baño de agua helada durante 10 - 15 minutos. Añadir la solución de reacción a 10 mL de solución de bicarbonato de sodio 1n, separar el Diclorometano y extraer la capa de agua con Diclorometano (10 mL×3). Fusionar la capa orgánica, lavarla con 10 mL de agua, secarla con sulfato de sodio anhidro y filtrarla. El disolvente se destila a presión reducida para obtener un producto bruto incoloro en forma de aceite, que se separa por columna de silicona (éter de petróleo: Diclorometano = 10: 1) para obtener NM-004f incoloro (505 mg, 73,4%). ESI-MS: m/z 377.2 ([M + Na]⁺). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, ppm): 0.76 (t, 3 H, $J = 7.5$ Hz), 1.08-1.23 (m, 4 H), 1.26-1.49 (m, 14 H), 1.56-1.82 (m, 5 H), 2.12 (m, 1 H), 4.23 (s, 2 H), 6.50 (s, 1 H).

Encarnación 9. síntesis del compuesto NM-004

Añadir 5 mL de solución de éter saturado de cloruro de hidrógeno al compuesto NM-004f (710 mg, 2 mmol) y reaccionar a temperatura ambiente. Cuando se completa la reacción, el sólido blanco se precipita. Filtrar el material obtenido para obtener un sólido blanco, lavarlo con éter anhidro para obtener un NM-004 puro y luego secarlo para obtener un NM-004 (380 mg, 65,5%). ESI-MS: m/z 255.1 ([M + H]⁺). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, ppm): 0.78 (t, 3 H, *J* = 7.5 Hz), 1.15-1.28 (m, 4 H), 1.30-1.39 (m, 2 H), 1.40-1.55 (m, 4 H), 1.57-1.67 (m, 2 H), 1.71 (s, 2 H), 2.23 (m, 1 H), 4.30 (s, 2 H), 8.21 (s, 3 H).

Encarnación 10. síntesis del compuesto NM-005a

El compuesto NM-003a (3,66 g, 15,0 mmol) se disolvió en 45 mL de tolueno seco y se añadieron sucesivamente 0,122g de AIBN (0,74 mol), 4,95 G de n-Bu₃SnH (16,7 mmol) y 3,10 g de éster de propileno (31,0 mmol). El reactivo fue devuelto a 110 °C de nitrógeno durante 3 horas y monitoreado con TLC. Una vez finalizada la reacción, se enfría la mezcla de reacción y se vierte en 105 mL de agua amoniacal de 0,2 m, se agita durante 1 hora y se utiliza acetato de dietilo (100 mL×4) Combinar la capa orgánica y secarla con sulfato de sodio anhidro. Filtrar el material obtenido, descomprimir y eliminar el disolvente para obtener un líquido transparente incoloro, separado por cromatografía de columna de sílica (éter de petróleo: ácido acético etílico = 6: 1) para obtener NM-005a, que es un líquido transparente incoloro (2,50g, 62,8%). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, ppm): 0.72 (t, 3 H, *J* = 7.5 Hz), 1.10 (m, 4 H), 1.17 (t, 3 H, *J* = 7.8 Hz), 1.32 (m, 10 H), 1.53 (s, 2 H), 1.97(s, 2 H), 2.21 (t, 2 H, *J* = 8.1 Hz), 4.02 (q, 1 H, *J* = 7.2 Hz).

Encarnación 11. síntesis del compuesto NM-005b

Añadir 60 mL de metanol y 5 mL de agua al compuesto NM-005a (2,50 g, 9,5 mmol). Revuelva la mezcla para que se disuelva y agregue 3,2 g de hidróxido de potasio (57 mmol). La reacción se realizó a temperatura ambiente durante 12 horas y se monitoreó con TLC. Una vez completada la reacción, el disolvente se elimina a presión reducida. Añadir 30 mL de agua a los residuos y extraerlos con 20 mL de acetato de dietilo para eliminar las impurezas orgánicas. Ajustar la capa de agua a un pH 1 - 2 con ácido clorhídrico concentrado y luego precipitar una gran cantidad de sólidos blancos. Filtrar el material obtenido al vacío, lavar el pastel con una pequeña cantidad de agua y secarlo para obtener el sólido blanco NM-005b (1,60 g, 71,6%). ESI-MS: m/z 237.1 ([M+H]⁺). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, ppm): 0.75 (t, 3 H, *J* = 7.5 Hz), 1.10 (m, 4 H), 1.32 (m, 10 H), 1.54 (s, 2 H), 1.97(s, 2 H), 2.14 (t, 2 H, *J* = 8.1 Hz), 11.98 (s, 1 H).

Encarnación 12. síntesis del compuesto NM-005c

Coloque el compuesto NM-005b (1,6 g, 6,8 mmol) en un matraz de fondo redondo de 50 mL y enfríe en un baño de Hielo. Añadir ácido nítrico concentrado (1,1 mL) bajo agitación. Añadir 6,8 mL de ácido sulfúrico concentrado a la mezcla y luego reaccionar en un baño de hielo durante 1 hora. Gotear lentamente 5 mL de nitrilo en la reacción y correr en un baño de hielo durante 1 hora. Vierta la solución de reacción en 30 mL de agua helada y revuelva violentamente durante 30 minutos. Con acetato de dietilo (50 mL×5 combinar la capa orgánica, secar y filtrar con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida para obtener un líquido pegajoso incoloro, que se separó por cromatografía de columna de sílica (acetato de dietilo como eluyente) para obtener un semisólido pegajoso incoloro y transparente NM-005c (1,60 g, 80,6%). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, ppm): 0.75 (t, 3 H, *J* = 7.5 Hz), 1.11 (m, 4 H), 1.28 (m, 6 H), 1.54 (m, 4 H), 1.73 (m, 5 H), 2.08 (s, 1 H), 2.16 (m, 2 H), 3.16 (s, 1 H), 1.77 (m, 1 H), 4.38 (m, 2 H), 4.40 (s, 1 H).

Encarnación 13. síntesis del compuesto NM-005d

El compuesto NM-005c (2,8 gramos, 9,5 mmol) se disuelve en 10 mL de tetrahidrofurano anhidro y se enfría en un baño de Hielo. A continuación, se añaden 1,5 mL de Trietilamina y 1,5 mL de clorofomato de éster etílico (15,8 mmol) a su vez, y se elimina el baño de hielo después de 30 minutos. La reacción se realiza a temperatura ambiente durante 4 horas y se filtra, y el pastel filtrante se lava con tetrahidrofurano. Recoger el filtrado, añadir 2,7 g de borohidrido de sodio (0,07 mol) y luego gotear 1,8 mL de agua. La reacción se realizó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se añadieron 50 mL de agua. Eliminar el disolvente a presión reducida. La capa de agua se extrae con ácido acético etílico (50 mL×5), se combina con la capa orgánica, se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se seca con sulfato de sodio anhidro. Filtrar la mezcla resultante, descomprimir y eliminar el disolvente para obtener un producto grueso en forma de aceite, y luego separarlo por columna de sílica (metanol: acetato de dietilo = 1: 6) para obtener NM-005d, que es un semisólido incoloro, transparente y pegajoso (1,7g, 63,75%). ESI-MS: m/z 280.1 ([M+H]⁺). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, ppm): 0.75 (t, 3 H, *J* = 7.5 Hz), 1.11 (m, 4H), 1.36 (m, 6 H), 1.54 (m, 4 H), 1.73(m, 5 H), 2.08 (s, 1 H), 2.18 (m, 2 H), 3.57 (m, 2 H).

Encarnación 14. síntesis del compuesto NM-005e

Añadir sucesivamente el compuesto NM-005d (1,7g, 6,1 mmol), el hidróxido de sodio (5,5g, 0,14 mmol) y el dietilenglicol (35 mL) al matraz de fondo redondo de 100 mL. La mezcla regresa a 175 °C durante 16 horas y luego se enfría a temperatura ambiente. El material resultante se vierte en 50 g de hielo roto bajo agitación y se extrae con acetato de dietilo y éter de metiliterc - butilo (relación de volumen 4: 1, 50 mL×6). Fusionar la fase orgánica, lavarla con una solución saturada de cloruro de sodio y secarla con sulfato de sodio anhidro. Filtrar el material obtenido, descomprimir y eliminar el disolvente para obtener 1,1 q de líquido marrón, sin más purificación, añadir directamente Diclorometano seco redistilado (50 mL), y luego añadir 2,5 mL de Trietilamina y 1,1 g de anhidrato BOC (5 mmol) a su vez. Mezclar el reactivo a temperatura ambiente durante 5 horas y monitorizarlo con TLC. Después de completar la reacción, lave la solución de reacción varias veces con una solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro. Filtrar el material obtenido, descomprimir y eliminar el disolvente, se obtiene el aceite marrón y separarlo por cromatografía de columna de sílica (éter de petróleo: acetato de dietilo = 1: 5) para obtener el líquido incoloro NM-005e (0,48g, 23,38%). ¹H-NMR (CDCl₃-*d*, ppm): 0.80 (t, 3 H, *J* = 7.5 Hz), 1.14 (m, 2 H), 1.20 (m, 4 H), 1.33 (m, 6 H), 1.43 (s, 9 H), 1.51 (m, 2 H), 1.61(m, 2 H), 1.72 (m, 1 H),

1.78(m, 2 H), 2.17(m, 1 H), 3.61 (m, 2 H, $J = 6.3$ Hz), 4.43 (s, 1 H).

Encarnación 15. síntesis del compuesto NM-005f

El compuesto NM-005e (380 mg, 1,1 mmol) se disuelve en 8 mL de Diclorometano seco y se enfría en un baño de Hielo. A continuación, se añade una solución mixta de 1,2 mL de ácido acético y ácido nítrico fumador (relación de volumen de 3: 2). La reacción se realizó durante 10 - 15 minutos y se monitoreó con TLC. Una vez completada la reacción, se vierte la solución de reacción en una solución de bicarbonato de sodio de 40mL 1n y se continúa extrayendo con Diclorometano (20 mL×3). Fusionar la capa orgánica, lavarla con una solución saturada de cloruro de sodio y secarla con sulfato de sodio anhidro. Filtrar el material obtenido, descomprimir y eliminar el disolvente para obtener aceite incoloro, separado por columna de silicona (éter de petróleo: acetato de dietilo = 20: 1) para obtener NM-005f, que es aceite incoloro (230m, 53,41%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -d, ppm): 0.76 (t, 3 H, $J = 7.5$ Hz), 1.10 (m, 2 H), 1.23 (m, 6 H), 1.33 (m, 2 H), 1.40 (s, 9 H), 1.51 (m, 2 H), 1.68(m, 4 H), 1.68(m, 4 H), 1.77 (m, 1 H), 4.38 (m, 2 H), 4.40 (s, 1 H).

Encarnación 16. síntesis del compuesto NM-005

Coloque el compuesto NM-005f (110 mg, 0,29 mmol) en un matraz de fondo redondo de 25 mL y agregue 10 mL de solución saturada de cloruro de hidrógeno. La reacción se realizó a temperatura ambiente durante 30 - 45 minutos y se monitoreó con TLC. Después de la reacción, se descomprimió y se eliminó el disolvente para obtener aceite incoloro. A continuación, se añaden 20 mL de éter anhidro, se elimina el disolvente a presión reducida y se repite varias veces hasta que se precipita el sólido. Filtrar el material obtenido, lavar el pastel filtrante con una pequeña cantidad de éter etílico anhidro y secarlo para obtener un sólido blanco NM-005 (32 mg, 39,4%). ESI-MS: m/z 283.1 ($[\text{M} + \text{H}]^+$). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, ppm): 0.77 (t, 3 H, $J = 7.5$ Hz).1.18 (m, 6 H), 1.30 (m, 4 H), 1.46 (m, 4 H), 1.60 (m, 2 H), 1.67 (m, 2 H), 2.18(m, 1H), 4.49 (t, 2 H, $J = 6.6$ Hz), 8.18 (s, 3 H).

Encarnación 17. síntesis del compuesto NM-008a

Añadir 1,3-adamantanoglicol (8,4g, 50 mmol) a un matraz de fondo redondo de dos cuellos con refrigerante y enfriarlo en un baño de Hielo. Luego agregue 56 mL de ácido sulfúrico concentrado bajo agitación y agregue 5 mL de ácido anhidro lentamente. Una vez añadida, la mezcla se mantiene en un baño de hielo durante 2 horas. La reacción se realizó a temperatura ambiente durante 10 horas. Vierta lentamente la solución de reacción viscosa y transparente de color amarillo claro en 200 g de agua helada y luego deposite una gran cantidad de sólidos blancos. Filtrar el material obtenido, lavar el pastel filtrante con agua y luego secarlo para obtener el compuesto NM-008a (8,9g, 79,5%). ESI-MS: m/z 223.2 ($[\text{M-H}]^-$). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, ppm): 1.56-1.88 (m, 12 H), 2.06 (s, 2 H), 12.12 (s, 2 H).

Encarnación 18. síntesis del compuesto NM-008b

El compuesto NM-008a (2,24 g, 10 mmol) se disuelve en 100 mL de tetrahidrofurano anhidro y se enfría en un baño de Hielo. Luego se agregaron 3,0 mL de Trietilamina y 3,0 mL de clorofornato de éster etílico a su vez. Retire el baño de hielo después de 30 minutos y ejecute la reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. Filtrar el material obtenido y lavar el pastel de filtro con tetrahidrofurano. Recoger el filtrado, añadir 6 g de borohidrido de sodio a él y añadir lentamente 3 mL de agua con un embudo de gota en 1 hora. Después de agregar completamente el agua, reaccionar a temperatura ambiente durante 1 hora y monitorearlo con TLC. Cuando se completa la reacción, se añaden 50 mL de agua y se elimina la fase orgánica hasta que se seca a presión reducida. La capa de agua se extrae con ácido acético etílico (40 mL×4). Fusionar la capa orgánica, lavarla con 50 mL de ácido clorhídrico 0,5N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio y agua, respectivamente, y luego secarla con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un producto grueso de un sólido blanco y se lavó con ácido acético para obtener un sólido blanco NM-008b (1,08g, 55%). ESI-MS: m/z 274.2 ($[\text{M}+2\text{K}]^{2+}$). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, ppm): 1.14 (s, 2 H), 1.26-1.47 (m, 8 H), 1.54 (s, 2 H), 1.99 (m, 2 H), 2.99 (d, 4 H, $J = 5.5$ Hz), 4.30 (t, 1 H, $J = 5.5$ Hz).

Encarnación 19. síntesis del compuesto NM-008c

Añadir el sólido blanco del compuesto NM-008b (784 mg, 4 mmol) en un matraz de fondo redondo de 25 mL, y luego añadir 5 mL de ácido acético bajo agitación. Añadir 2-3 gotas (cantidad catalítica) de ácido percloroso a la suspensión. La reacción se realizó a temperatura ambiente durante 3 horas. Vierta la solución de reacción en 20 g de agua helada y extraiga con acetato de dietilo (20 mL×3). Fusionar la capa orgánica y lavarla con 30 mL de solución de bicarbonato de sodio 1n y 30 mL de agua, y secarla con sulfato de sodio anhidro. Descomprimir y evaporar el disolvente para obtener productos gruesos en forma de aceite incoloro. Los productos gruesos se separaron por cromatografía de columna de silicona (éter de petróleo: acetato de dietilo = 10:1) para obtener el aceite incoloro NM-008c (1,0g, 90%). ESI-MS: m/z 298.3 ($[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, ppm): 1.284 (s, 2 H), 1.36-1.52 (m, 8 H), 1.59 (s, 2 H), 2.02 (s, 8 H), 3.66 (s, 4 H).

Encarnación 20. síntesis del compuesto NM-008d

Colocar el compuesto NM-008c (840 mg, 3 mmol) en un matraz de fondo redondo de 25 mL y enfriarlo en un baño de Hielo. Luego agregue 0,55 mL de ácido nítrico concentrado bajo agitación. Añadir lentamente 3,5 mL de ácido sulfúrico concentrado a la mezcla. A continuación, la reacción se realiza en un baño de hielo durante una hora. Gotee lentamente con nitrilo (2,5 mL, 4,8 mmol) y continúe reaccionando durante 1 hora con una reacción de baño de Hielo. Verter la mezcla de reacción en 20 mL de agua helada y extraer la capa de agua con acetato de dietilo. (20 mL×4). Fusionar la capa orgánica, lavar con 30 mL de solución de bicarbonato de sodio 1n y 30 mL de agua y secar con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evapora al seco bajo presión reducida para obtener un producto grueso en forma de aceite incoloro. El compuesto en forma de aceite NM-008d (425 mg, 42%). ESI-MS: m/z 360.3 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, ppm): 1.22-1.43 (m, 6 H), 1.67 (s, 4 H), 1.74 (s, 3 H), 1.81 (s, 2 H), 2.02 (s, 6 H), 2.15 (m, 1 H), 3.70 (s, 4 H).

Encarnación 21. síntesis del compuesto NM-008e

Coloque el compuesto NM-008d (670 mg, 2 mmol) en un matraz de fondo redondo de 25 mL y agregue 10 mL de HCl al 18%. La reacción se devuelve durante 48 horas. Evaporar el agua al seco a presión reducida para obtener un sólido blanco, con acetato de dietilo se espera obtener NM-008e (296 mg, 60%). ESI-MS: m/z 21.3 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm).

Encarnación 22. síntesis del compuesto NM-008f

Coloque el compuesto NM-008e (500 mg, 2 mmol) en un matraz de fondo redondo de 25 mL y agregue 5 mL de dmf. A continuación, se añaden la Trietilamina (800 mg, 8 mmol), el anhídrido BOC (650 mg, 3 mmol) y el dmap (2 mg) a su vez. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y se monitoreó con TLC. Una vez completada la reacción, se añaden 20 mL de solución saturada de cloruro de amonio para enfriar la reacción. Descomprimir y evaporar el disolvente hasta que se seque, y extraer la capa de agua con acetato de dietilo (10 mL \times 4). Fusionar la capa orgánica, lavarla con 10 mL de ácido clorhídrico 0,1N y 10 mL de solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y secarla con sulfato de sodio anhidro. Descomprimir y evaporar el disolvente para obtener productos gruesos en forma de aceite incoloro. Los productos gruesos se separaron por cromatografía de columna de sílica (éter de petróleo: acetato de dietilo = 1:1) para obtener NM-008f, que es un sólido blanco (404 mg, 65%). ESI-MS: m/z 312.3 ($[M + H]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 1.07 (m, 2 H), 1.20-1.29 (m, 4 H), 1.39 (s, 9 H), 1.43 -1.59 (m, 4 H), 1.62-1.72 (m, 2 H), 2.08 (m, 1 H), 3.02 (d, 4 H, $J = 5.5$ Hz), 4.38 (t, 2 H, $J = 5.5$ Hz), 6.39 (s, 1 H).

Encarnación 23. síntesis del compuesto NM-008g

El compuesto NM-008f (624 mg, 2 mmol) se disuelve en 10 mL de Diclorometano anhidro y se enfría en un baño de Hielo. A continuación, se añade una solución mixta de 2 mL de ácido acético y ácido nítrico fumador, con una relación de volumen de 3: 2. La reacción se realizó en un baño de hielo durante 10 - 15 minutos. Vierte la solución de reacción en 10 mL de solución de bicarbonato de sodio 1N Separar la fase de disolvente y extraer la fase de agua con Diclorometano (10 mL \times 3). Fusionar la capa orgánica y lavarla con 10 mL de agua y secarla con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se destila a presión reducida para obtener un producto bruto en forma de aceite incoloro, que se separa por cromatografía de columna de sílica (éter de petróleo: Diclorometano = 10:1) para obtener NM-008g de aceite incoloro (600mg, 75%). ESI - ms: M / Z 419,3 ($[m + h]^+$). 1H - NMR (dmso - d_6 , ppm): 1,37 (s, 9h), 1,40 (m, 6h), 1,60 (m, 2h), 1,72 - 1,82 (m, 4h), 2,17 (m, 1h), 4,23 (s, 3h), 6,66 (s, 1h).

Encarnación 24. síntesis del compuesto NM-008

Añadir 5 mL de solución saturada de cloruro de hidrógeno y éter al compuesto NM-008g (401 mg, 1 mmol). La reacción se realizó a temperatura ambiente y se monitoreó con TLC. Una vez finalizada la reacción, se precipitaron sólidos blancos. Después de filtrar, lavar el sólido blanco con éter anhidro para obtener un producto puro y secarlo para obtener NM-008 (380 mg, 65,5%). ESI-MS: m/z 255.1 ($[M + H]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 1.38-1.54 (m, 6 H), 1.60-1.77 (m, 6 H), 2.27 (m, 1 H), 4.32 (s, 4 H), 8.27 (s, 3 H).

Encarnación 25. síntesis del compuesto NM-009a

Añadir a 100 mL de tetrahidrofurano el ácido 1,3 - adamantanodicacético anhidro (2,52g, 10 mmol) enfriado en un baño de Hielo. Agregue la Trietilamina (3,0 mL) y el clorofornato de éster etílico (3,0 mL) a la suspensión a su vez, y el baño de hielo se mantenga durante 30 minutos. Luego retire el baño de hielo y reaccione a temperatura ambiente durante 4 horas. Filtrar el material obtenido y lavar el pastel filtrante con una cantidad adecuada de tetrahidrofurano. Recoger el filtrado. Agregue 6 g de borohidrido de sodio al filtrado y luego agregue lentamente 3 mL de agua con un embudo de goteo en 1 hora. La reacción se llevó a cabo y se monitoreó con TLC. Después de completar la reacción, se añaden 50 mL de agua al sistema de reacción. Evaporar el disolvente a presión reducida. La capa de agua se extrae con ácido acético etílico (40 mL \times 4). Fusionar la capa orgánica y lavarla con 50 mL de ácido clorhídrico 0,5N, solución acuosa saturada de cloruro de sodio y agua, respectivamente. La mezcla se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un producto grueso sólido blanco y se lavó con ácido acético para obtener un sólido blanco NM-009a (1,43g, 63,8%). ESI-MS: m/z 247.2 ($[M+Na]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 1.21-1.26 (m, 6 H), 1.33-1.45 (m, 4 H), 1.54 (m, 2 H), 1.93 (m, 2 H), 3.40-3.47 (m, 4 H), 4.20 (t, 2 H, $J = 5.5$ Hz).

Encarnación 26. síntesis del compuesto NM-009b

Añadir el sólido blanco del compuesto NM-009a (1,12 g, 5 mmol) y el anhídrido acético de 5 mL en un matraz de fondo redondo de 25 mL bajo agitación. A continuación, se añaden 2 - 3 gotas (cantidad catalítica) de ácido percloroso a la suspensión. La reacción se realizó a temperatura ambiente durante 3 horas. Vierta la solución de reacción en 20 g de agua helada y extraiga con acetato de dietilo (20 mL \times 3). Fusionar la capa orgánica, lavar con 30 mL de solución de bicarbonato de sodio 1N y 30 mL de agua y secar con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un producto bruto en forma de aceite incoloro, que se separó por cromatografía de columna de sílica (éter de petróleo: ácido acético etílico = 10:1) para obtener un NM-009b en forma de aceite incoloro (1,43g, 92,9%). ESI-MS: m/z 309.3 ($[M+H_2O]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 1.25 (s, 2 H), 1.35-1.47 (m, 12 H), 1.55 (s, 2 H), 1.98 (s, 8 H), 4.04 (t, 4 H).

Encarnación 27. síntesis del compuesto NM-009c.

Colocar el compuesto NM-009b (616 mg, 2 mmol) en un matraz de fondo redondo de 25 mL y enfriarlo en un baño de Hielo. Luego agregue 0,4 mL de ácido nítrico concentrado bajo agitación y agregue lentamente 2,5 mL de ácido sulfúrico concentrado a la mezcla. La reacción se realizó en un baño de hielo durante 1 hora. Luego gotear lentamente 2 mL de nitrilo (4,8 mmol) y enfriarlo en un baño de hielo durante 1 hora. Verter la mezcla de reacción en 20 mL de agua helada y extraer la capa de agua con acetato de dietilo (20

mL×4). Fusionar la capa orgánica, lavar con 30 mL de solución de bicarbonato de sodio 1N y 30 mL de agua y secar con sulfato de sodio anhidro. El compuesto en forma de aceite NM-009c (423 mg, 57,9%) se obtuvo evaporando el disolvente a presión reducida para obtener productos crudos en forma de aceite incoloro, que se separaron por cromatografía de columna de sílica (éter de petróleo: acetato de dietilo = 1: 3). ESI-MS: m/z 366.3 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 1.22-1.43 (m, 6 H), 1.67 (s, 4 H), 1.74 (s, 3 H), 1.81 (s, 2 H), 2.02 (s, 6 H), 2.15 (m, 1 H), 3.70 (s, 4 H).

Encarnación 28. síntesis del compuesto NM-009d

Añadir sucesivamente el compuesto NM-009c (1g, 2,7 mmol), 1,5g de hidróxido de sodio sólido y 30 mL de dietilenglicol al matraz de fondo redondo de 100 mL. La reacción se realizó a 170 °C durante 15 horas.

Enfriar la mezcla a temperatura ambiente. A continuación, se añaden 20 mL de agua y acetato de dietilo (20 mL×3) para extraer y eliminar las impurezas. El agua se destila a presión reducida. Añadir 30 mL de tetrahidrofurano, 1,18 g de anhídrido BOC (5,4 mmol), 540 mg de Trietilamina (5,4 mmol) y 10 mg de dmap a la solución restante. La reacción se realizó a temperatura ambiente durante 5 horas y se monitoreó con tlc. Después de completar la reacción, se añaden 20 mL de solución saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción y se extrae la mezcla con acetato de dietilo (30 mL×4). Fusionar la capa de acetato de sodio, lavarla con 30 mL de agua y una solución saturada de cloruro de sodio a su vez, y secarla con sulfato de sodio anhidro. El disolvente de evaporación por descompresión obtuvo un producto grueso en forma de aceite amarillo claro, que se separó por cromatografía de columna de sílica (éter de petróleo: acetato de dietilo = 2: 1) para obtener el compuesto en forma de aceite NM-009d (700 mg, 75,4%). ESI-MS: m/z 340.4 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 1.22-1.43 (m, 6 H), 1.67 (s, 4 H), 1.74 (s, 3 H), 1.81 (s, 2 H), 2.02 (s, 6 H), 2.15 (m, 1 H), 3.70 (s, 4 H).

Encarnación 29. síntesis del compuesto NM-009e vb

El compuesto NM-009d (680 mg, 2 mmol) se disuelve en 10 mL de Diclorometano anhidro con agua helada. Luego se añade una mezcla de 2 mL de ácido acético y ácido nítrico fumante con una relación de volumen de 3:2. Mantenga el baño de hielo y deje que la reacción se lleve a cabo durante 10-15 minutos. Vierte la solución reaccionada en 10 mL de solución de bicarbonato de sodio 1N. Separar el Diclorometano y extraer la capa de agua con Diclorometano (10 mL×3). Fusionar la capa orgánica, lavarla con 10 mL de agua y secarla con sulfato de sodio anhidro. El material obtenido se filtra, el filtrado se destila a presión reducida para obtener un producto bruto en forma de aceite incoloro y se separa por cromatografía de columna de sílica (éter de petróleo: Diclorometano = 10:1) para obtener un producto en forma de aceite incoloro NM-009e (620mg, 72,3%). ESI-MS: m/z 452.1 [$M + Na$] $^+$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.17-1.29 (q, J = 12 Hz, 2H), 1.36 (s, 13H), 1.49-1.53 (t, J = 6 Hz, 4H), 1.52-1.66 (dd, J = 33 Hz, 12 Hz, 4H), 1.68 (m, 2H), 2.09 (m, 1H, CH), 4.53-4.58 (t, J = 7.5 Hz, 4H, 2 × CH₂O), 6.46 (s, 1H, NH).

Encarnación 30. síntesis del compuesto NM-009

Añadir 5 mL de solución de éter saturada de cloruro de hidrógeno al compuesto NM-008g (401 mg, 1 mmol). La reacción se realizó a temperatura ambiente y se monitoreó con TCL. Cuando se completa la reacción, el sólido blanco se precipita. Después de filtrar, lavar el sólido blanco con éter anhidro para obtener un producto puro y secarlo para obtener NM-008 (380 mg, 65,5%). ESI-MS: m/z 255.1($[M + H]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 1.38-1.54 (m, 6 H), 1.60-1.77 (m, 6 H), 2.27 (m, 1 H), 4.32 (s, 4 H), 8.27 (s, 3 H).

Encarnación 31. síntesis del compuesto NM-011a

El compuesto 1, 3 - dibromo - Adamantano (3g, 10 mmol) se disuelve en 30 mL de tolueno, y luego se añaden 250 mg de AIBN (1,5 mmol), 7 g de tributilo de estaño (24 mmol) y 3 g de acetato de polivinilo (30 mmol) a su vez. El reactivo fue devuelto a 110 °C de nitrógeno durante 3 horas. Enfriar la solución de reacción a temperatura ambiente y verter 30 mL de agua de amoníaco de 0,2 M. Después de mezclar completamente, se separa la capa orgánica. La capa de agua se extrae con éter acético (20 mL×4). Fusionar la capa orgánica y lavarla con 30 mL de agua y 30 mL de solución saturada de cloruro de sodio. El material resultante se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida para obtener un producto grueso en forma de aceite incoloro, que se separó por cromatografía de columna de sílica (éter de petróleo: ácido acético etílico = 10:1) para obtener el compuesto incoloro NM-011a (2g, 46,6%). ESI-MS: m/z 337.4 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 1.11 (s, 2 H), 1.15-1.19 (m, 6 H), 1.28-1.39 (m, 12 H), 1.53 (s, 2 H), 1.97 (s, 2 H), 2.19-2.24 (m, 2 H), 4.03 (q, 4 H, $J=7.1$ Hz).

Encarnación 32. síntesis del compuesto NM-011b

Coloque el compuesto NM-011a (2,2g, 6 mmol) en un matraz de fondo redondo de 50 mL y enfríe en un baño de Hielo. Luego agregue 1,2 mL de ácido nítrico concentrado bajo agitación. Añadir lentamente 8,5 mL de ácido sulfúrico concentrado a la mezcla. Enfriar la reacción con un baño de hielo durante 1 hora. Añadir lentamente 5,6 mL de nitrilo (13,4 mmol) a la solución de reacción. Continúe reaccionando en un baño de hielo durante 1 hora. Verter la solución de reacción en 20 mL de agua helada y extraer la capa de agua con acetato de dietilo (20 mL×4). Fusionar la capa orgánica, lavar con 30 mL de solución de bicarbonato de sodio 1n y 30 mL de agua y secar con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un producto bruto en forma de aceite incoloro, que se separó por cromatografía de columna de sílica (éter de petróleo: acetato de dietilo = 1:3) para obtener el compuesto en forma de aceite NM-011b (2g, 57,9%). ESI-MS: m/z 394.2 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 1.22-1.43 (m, 6 H), 1.67 (s, 4 H), 1.74 (s, 3 H), 1.81 (s, 2 H), 2.02 (s, 6 H), 2.15 (m, 1 H), 3.70 (s, 4 H).

Encarnación 33. síntesis del compuesto NM-011c

El compuesto NM-011b (1g, 2,5 mmol) se disolvió en 20 mL de tetrahidrofurano deshidratado y se añadieron 450 mg de borohidrido de sodio. A continuación, se disuelve 1,33 g de cloruro de aluminio en 10 mL de tetrahidrofurano y la solución se gotea lentamente en la mezcla de reacción. Luego se agita el reactivo a

temperatura ambiente durante la noche. Vierta la solución de reacción en 50 mL de agua helada, revuelva bien y extraiga con acetato de dietilo (30 mL×4). Fusionar la capa orgánica, lavarla con 30 mL de cloruro de sodio saturado y secarla con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó al seco a presión reducida para obtener un producto grueso en forma de aceite incoloro, que se separó por cromatografía de columna de silicón (ácido acético: metanol = 10:1) para obtener un NM-011c en forma de aceite incoloro (470 mg, 60,8%). ESI-MS: m/z 310.1 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 1.05-1.09 (m, 6 H), 1.22-1.39 (m, 8 H), 1.51-1.60 (m, 4 H), 1.73 (s, 3 H), 1.76 (s, 2 H), 2.07 (m, 1 H), 3.30-3.36 (m, 4 H), 4.39 (t, 2 H, $J=5.2$ Hz), 7.36 (s, 1 H).

Encarnación 34. síntesis del compuesto NM-011d

Se añadieron sucesivamente el compuesto NM-011c (440 mg, 1,4 mmol), 750 mg de hidróxido de sodio sólido y 10 mL de dietilenglicol en un matraz de fondo redondo de 50 mL. La reacción se realizó a 170 °C durante 15 horas. Enfriar la mezcla a temperatura ambiente y añadir 20 mL de agua. Después de extraer y eliminar las impurezas con acetato de dietilo (20 mL×3), el agua se elimina mediante evaporación giratoria a presión reducida. Añadir 30 mL de anhídrido BOC 560 mg de THF (2,8 mmol), 280 mg de Trietilamina (2,8 mmol) y 10 mg de DMAP a la solución restante. La reacción se realizó a temperatura ambiente durante 5 horas y se monitoreó con TLC. Después de completar la reacción, se añadieron 20 mL de solución saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción y se extrajo con éter acético (30 mL×4). Fusionar la capa orgánica, lavarla con 30 mL de agua y una solución saturada de cloruro de sodio y secarla con sulfato de sodio anhidro. El compuesto en forma de aceite NM-011d (320mg, 55,9%) se obtuvo descomprimiendo el disolvente evaporante para obtener productos gruesos en forma de aceite amarillo claro y separando por cromatografía de columna de silicón (éter de petróleo: acetato de dietilo = 2: 1). ESI-MS: m/z 340.4 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 1.22-1.43 (m, 6 H), 1.67 (s, 4 H), 1.74 (s, 3 H), 1.81 (s, 2 H), 2.02 (s, 6 H), 2.15 (m, 1 H), 3.70 (s, 4 H).

Encarnación 35. síntesis del compuesto NM-011e

El compuesto NM-011d (680 mg, 2 mmol) se disuelve en 10 mL de Diclorometano anhidro y se enfría en un baño de Hielo. Luego, se añaden 2 mL de solución con una relación de volumen de 3:2 entre el ácido acético y el ácido nítrico fumante. En un baño de hielo, la reacción se desarrolla durante 10-15 minutos. Vierte la solución de reacción en 10 mL de solución de bicarbonato de sodio 1N. Después de separar la capa orgánica, se extrae la capa de agua con Diclorometano (10 mL×3). Fusionar la capa orgánica, lavarla con 10 mL de agua y secarla con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se destila a presión reducida para obtener un producto bruto en forma de aceite incoloro, que se separa por columna de silicón (éter de petróleo: Diclorometano = 10:1) para obtener un NM-011e en forma de aceite incoloro (620mg, 72,3%). ESI-MS: m/z 452.1 ($[M + Na]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 1.37 (s, 9 H), 1.40 (m, 6 H), 1.60 (m, 2 H), 1.72-1.82 (m, 4 H), 2.17 (m, 1 H), 4.23 (s, 4 H), 6.66 (s, 1 H).

Encarnación 36. síntesis del compuesto NM-011

Añadir 5 mL de solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter al compuesto NM-011e (401 mg, 1 mmol). La reacción se realizó a temperatura ambiente y se monitoreó con TLC. Una vez finalizada la reacción, se precipitaron sólidos blancos. Después de filtrar, lavar el sólido blanco con éter anhidro para obtener un NM-011 puro y secarlo para obtener un NM-011 (380 mg, 65,5%). ESI-MS: m/z 255.1 ($[M + H]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 1.38-1.54 (m, 6 H), 1.60-1.77 (m, 6 H), 2.27 (m, 1 H), 4.32 (s, 4 H), 8.27 (s, 3 H).

Encarnación 37. síntesis del compuesto NM-012a

El compuesto de 1, 3 - dibromo - Adamantano (3 g, 10 mmol) se disuelve en 30 mL de tolueno y luego se añaden 250 mg AIBN (1,5 mmol), 7 g de tributilo de estaño (24 mmol) y 3 g de metacrilato de 2 - etilo a su vez. El reactivo fue devuelto a 110 °C y nitrógeno durante 3 horas. Enfriar la solución de reacción a temperatura ambiente y verter 30 mL de agua de amoníaco de 0,2 M. Después de mezclar completamente, se separa la capa orgánica y se extrae la capa de agua con acetato de dietilo (20 mL×4). Fusionar la capa orgánica, lavarla con 30 mL de agua y 30 mL de solución saturada de cloruro de sodio y secarla con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un producto bruto en forma de aceite incoloro, que se separó por cromatografía de columna de silicón (éter de petróleo: ácido acético etílico = 10:1) para obtener un NM-012a en forma de aceite incoloro (1,6 g, 43,1%). ESI-MS: m/z 337.4 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 0.97 (s, 2 H), 1.02-1.08 (m, 8 H), 1.15-1.20 (m, 7 H), 1.22-1.40 (m, 7 H), 1.50 (s, 2 H), 1.57-1.65 (m, 2 H), 1.93 (s, 2 H), 2.39-2.47 (m, 2 H), 3.98-4.11 (m, 4 H).

Encarnación 38. síntesis del compuesto NM-012b

Disolver el compuesto NM-012a (2g, 5,5 mmol) en un matraz de fondo redondo de 50 mL y enfriarlo en un baño de Hielo. Luego, agregue 1,1 mL de ácido nítrico concentrado bajo agitación. Añadir lentamente 7,7 mL de ácido sulfúrico concentrado a la mezcla de reacción. La reacción se realizó en un baño de hielo durante 1 hora. Luego gotear lentamente 4,9 mL de nitrilo (11,7 mmol) y continuar reaccionando en un baño de hielo durante 1 hora. Vierte la solución de reacción en 20 mL de agua helada. La capa de agua se extrae con éter acético (20 mL×4). Fusionar la capa orgánica, lavar con 30 mL de solución de bicarbonato de sodio 1N y 30 mL de agua y secar con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó al seco a presión reducida para obtener un producto bruto en forma de aceite incoloro, que se separó por cromatografía de columna de silicón (éter de petróleo: acetato de dietilo = 1:3) para obtener el compuesto en forma de aceite NM-011b (1,6g, 69,2%). ESI-MS: m/z 422.2 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 1.22-1.43 (m, 6 H), 1.67 (s, 4 H), 1.74 (s, 3 H), 1.81 (s, 2 H), 2.02 (s, 6 H), 2.15 (m, 1 H), 3.70 (s, 4 H).

Encarnación 39. síntesis del compuesto NM-012c

El compuesto NM-012b (2g, 4,7 mmol) se disolvió en 30 mL de tetrahidrofurano anhidro y se añadieron 900 mg de borohidrido de sodio. A continuación, se disuelve 2,6 G de cloruro de aluminio en 20 mL de

- tetrahidrofurano y se gotea lentamente en el material de reacción. Luego mezcle la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Vierta la solución de reacción en 50 mL de agua helada, revuelva bien y extraiga con acetato de dietilo (30 mL×4). Combinar el extracto, lavarlo con 30 mL de cloruro de sodio saturado y secarlo con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó al seco a presión reducida para obtener un producto grueso en forma de aceite incoloro, que se separó por cromatografía de columna de sílica (ácido acético: metanol = 10:1) para obtener un NM-012c en forma de aceite incoloro (880mg, 55,6%). ESI-MS: m/z 338.1 ([M+H]⁺). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, ppm): 1.05-1.09 (m, 6 H), 1.22-1.39 (m, 8 H), 1.51-1.60 (m, 4 H), 1.73 (s, 3 H), 1.76 (s, 2 H), 2.07 (m, 1 H), 3.30-3.36 (m, 4 H), 4.39 (t, 2 H, J=5.2 Hz), 7.36 (s, 1 H).
- 5 Encarnación 40. síntesis del compuesto NM-012d
- 10 Se añadieron sucesivamente compuestos NM-012c (670 mg, 2 mmol), 1 g de hidróxido de sodio sólido y 10 mL de dietilenglicol en un matraz de fondo redondo de 50 mL. La reacción se realizó a 170 °C durante 15 horas. Enfriar el reactivo a temperatura ambiente y añadir 20 mL de agua. El material obtenido fue extraído con acetato de dietilo (20mL×3) y evaporado a presión reducida para eliminar el agua. A continuación, se añaden 30 mL de tetrahidrofurano, 900 mg de anhídrido BOC (4 mmol), 400 mg de Trietilamina (4 mmol) y 10 mg DMAP a la solución restante, se reacciona durante 5 horas y se monitorea con tlc. Después de completar la reacción, se añadieron 20 mL de solución saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción y se extrajo con acetato de dietilo (30 mL×4). Fusionar la capa de acetato de sodio, lavarla con 30 mL de agua y una solución saturada de cloruro de sodio a su vez, y secarla con sulfato de sodio anhidro. El compuesto en forma de aceite NM-012d (500 mg, 63,3%) se obtuvo descomprimiendo el disolvente evaporante para obtener productos gruesos en forma de aceite amarillo claro y separando por cromatografía de columna de sílica (éter de petróleo: acetato de dietilo = 2:1). ESI-MS: m/z 340.4 ([M+H]⁺). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, ppm): 1.22-1.43 (m, 6 H), 1.67 (s, 4 H), 1.74 (s, 3 H), 1.81 (s, 2 H), 2.02 (s, 6 H), 2.15 (m, 1 H), 3.70 (s, 4 H).
- 15 Encarnación 41. síntesis del compuesto NM-012e
- 20 El compuesto NM-012d (680 mg, 2 mmol) se disolvió en 10 ml de Diclorometano anhidro, se enfrió en un baño de hielo y se agregó 2 mL de solución de ácido acético y ácido nítrico ahumado, con una relación de volumen de 3: 2. Mantenga el baño de hielo y la reacción durante 10-15 minutos. Vierte la solución de reacción en 10 mL de solución de bicarbonato de sodio 1N. Separar la fase orgánica y extraer la capa de agua con Diclorometano (10 mL×3). Fusionar la capa orgánica y lavarla con 10 mL de agua y secarla con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se destila a presión reducida para obtener un producto bruto en forma de aceite incoloro, que se separa por columna de sílica (éter de petróleo: Diclorometano = 10:1) para obtener un NM-012e en forma de aceite incoloro (620mg, 72,3%). ESI-MS: m/z 508.1 [M+Na]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ0.93-0.96 (d, J = 9 Hz, 2×CH₃), 0.95-1.01 (dd, J = 15 Hz, 6 Hz, 2H), 1.13 (m, 2H), 1.18-1.20 (d, J = 6 Hz, 1H), 1.22-1.24 (d, J = 6 Hz, 1H), 1.30 (s, 4H), 1.36 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.48-1.56 (m, 4H), 1.70 (m, 2H), 1.93-1.99 (m, 2H), 2.07 (m, 1H), 4.21-4.36 (m, 4H, 2×CH₂O), 6.41(s, 1H, NH).
- 25 Encarnación 42. síntesis del compuesto NM-012
- 30 Añadir 5 ml de solución saturada de cloruro de hidrógeno y éter al compuesto NM-011e (401 mg, 1 mmol). La reacción se realizó a temperatura ambiente y se monitoreó con TLC. Después de la reacción, se precipitaron sólidos blancos. Después de filtrar, lavar el sólido blanco con éter anhidro para obtener un NM-011 puro y secarlo para obtener un NM-011 (380 mg, 65,5%). ESI-MS: m/z 255.1([M + H]⁺). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, ppm): 1.38-1.54 (m, 6 H), 1.60-1.77 (m, 6 H), 2.27 (m, 1 H), 4.32 (s, 4 H), 8.27 (s, 3 H).
- 35 Encarnación 43. efecto protector de los compuestos sobre las células granulares cerebelosas primarias de las ratas
- 40 Mediante el uso de un medio de cultivo BME de doble anticuerpo del 10% FBS + 25mM kcl + 2mM Glutamina + 1%, las células granulares cerebelosas primarias aisladas de las ratas infantiles fueron inoculadas en 96 placas de agujeros en una cantidad de 1,2×10⁵/agujero. Después de 24 horas, se agregó citarabina con una concentración final de 10 iM para inhibir la proliferación de células gliales. Después del día 4, se añade glucosa con una concentración final de 5 mM cada cuatro días para complementar el metabolismo energético y la evaporación del agua de la célula. El material se cultivó en una incubadora celular (37 °C, 5% CO₂) durante 10 días. El daño excitatorio y tóxico de las células granulares cerebelosas primarias fue inducido por ácido glutámico de 200 iM. el grupo experimental fue el Grupo de control normal, el Grupo de ácido glutámico, el Grupo de tratamiento previo de diferentes nitratos de memantina y el Grupo de control de tratamiento previo de memantina. En el Grupo de prueba se añadieron compuestos de NM-001, NM-002, NM-003, NM-004, NM-005, NM-008, NM-009, NM-011, NM-012 y memantina, respectivamente. Después de 2 horas de preprotección, se añadieron 200 iM de Glutamato para inducir daño celular durante 24 horas, y luego se añadieron MTT para el cultivo durante 4 horas. se absorbió la parte del sobrenadante y se añadieron 150 iL de DMSO a cada agujero para su disolución. Después de mezclarse con la vibración, se midió el valor de absorción de luz a una longitud de onda de 570 nm con un lector de placa micro y se calculó la supervivencia celular. Vitalidad celular (%) = absorción en diferentes grupos / absorción en el grupo control normal × 100%.
- 60

Tabla 1. efectos protectores de los compuestos sobre las células nerviosas de las ratas

Compuesto	EC ₅₀ (μM)	Compuesto	EC ₅₀ (μM)
NM-001	24.62	NM-009	5.20
NM-002	25.2	NM-011	5.86
NM-003	15.36	NM-012	9.30

ES 2 946 987 T3

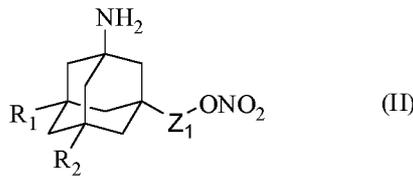
NM-004	8.12	YQW-036	31.4
NM-005	6.06	memantine	2.72
NM-008	4.37		

- Encarnación 44. efecto protector del compuesto NM-008 en el modelo MCAo de isquemia cerebral en ratas
- Las ratas hembras de SD con un peso de 280-295 g fueron anestesiadas con oflurano, se ligaron las arterias craneales cercanas y carótidas externas, respectivamente, y se insertó una embolia de línea de la arteria craneal en la arteria carótida interna. Después de la embolia de la línea de inserción, se midieron los cambios en el flujo sanguíneo cerebral local con un medidor de flujo sanguíneo. Antes de la preparación del modelo y 5 minutos después de la embolia, se utilizaron Caudalímetros Doppler láser para medir los cambios en el flujo sanguíneo en la zona isquémica derecha, y el criterio de éxito fue que el flujo sanguíneo se redujo a un 60% por debajo de lo normal después de la embolia.
- A las 3 y 6 horas de la preparación exitosa del modelo, se administró un medicamento intravenoso (60 mg/kg) a las ratas una vez. Luego, 24 horas después de preparar el modelo, los animales fueron anestesiados con Pentobarbital sódico y se cortaron la cabeza para obtener una sección del cerebro, teñida con TTC para calcular el área del infarto. Los resultados mostraron que el NM-008 redujo significativamente el área de infarto en el modelo de accidente cerebrovascular ($p < 0,05$) en comparación con el Grupo modelo, con una tasa de protección del 15,3% (Figura 8).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de nitrato de amantadina con efectos de protección neural, que tiene una estructura de fórmula II:

5



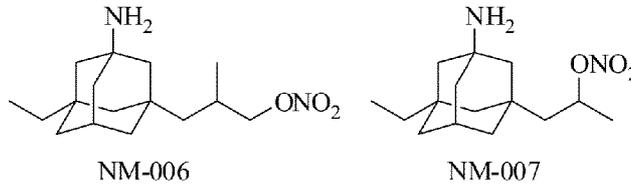
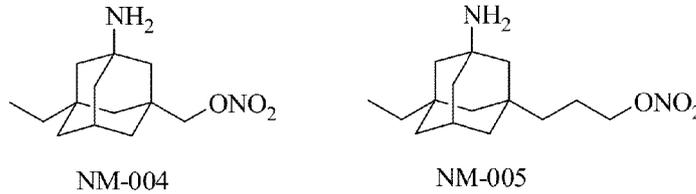
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

10

R₂ es hidrógeno, R₁ es un alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada; y Z₁ es una cadena de carbono lineal o ramificada que se conecta al grupo éster del nitrato, en donde Z₁ está opcionalmente sustituido con heteroátomo, alquilo, arilo y heteroarilo, y el número de átomos de carbono contenidos en Z₁ y R₁ juntos no es menos de 3.

15

2. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en:

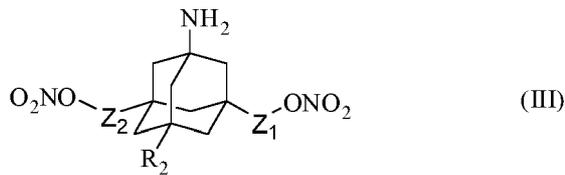


20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de nitrato de amantadina con efectos de protección neural que tiene una estructura de fórmula (III):

25



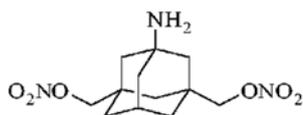
en donde:

30

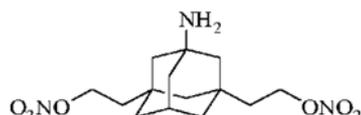
R₂ es hidrógeno, alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, o contiene un grupo éster de nitrato; Z₁ y Z₂ son cada uno independientemente una cadena de carbono lineal o ramificada que se conecta a un grupo éster de nitrato, en donde cada uno de Z₁ y Z₂ independientemente puede estar sustituido con heteroátomo, alquilo, arilo y heteroarilo, y cada uno de Z₁ y Z₂ independientemente tiene 1-6 átomos de carbono.

35

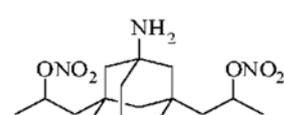
4. El compuesto de la reivindicación 3, seleccionado entre el grupo que consiste en:



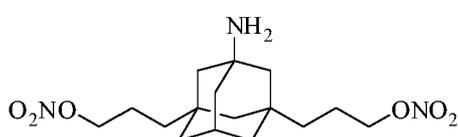
NM-008



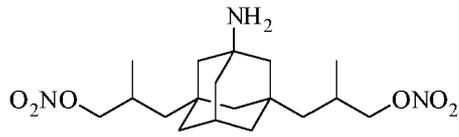
NM-009



NM-010

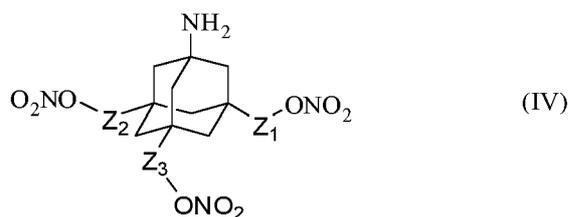


NM-011



NM-012

- 5 El compuesto de la reivindicación 3, en donde R₂ contiene un grupo éster de nitrato y, por lo tanto, los compuestos tienen una estructura de fórmula (IV):



(IV)

- 10 en donde:

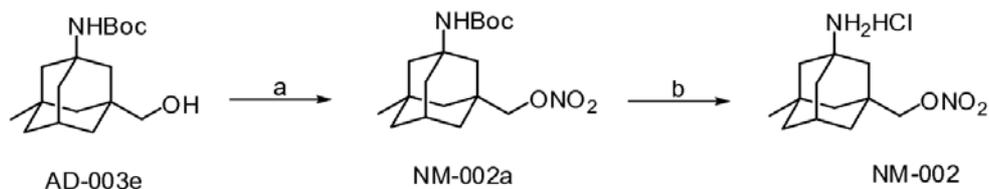
Z₁, Z₂ y Z₃ son cada uno independientemente una cadena de carbono lineal o ramificada que se conecta a un grupo éster de nitrato, en donde cada uno de Z₁, Z₂ y Z₃ independientemente puede estar sustituido con heteroátomo, alquilo, arilo y heteroarilo, y Z₁, Z₂ y Z₃ independientemente tienen 1-6 átomos de carbono.

- 15 6. Un método para la preparación del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende: usar materiales de partida de adamantino opcionalmente sustituido con bromo, grupo alquilo o alquilcarboxílico, introducir un grupo amino mediante reacción de Ritter y formar después un grupo éster de nitrato en una cadena lateral sustituida de la amantadina mediante la esterificación de un hidroxilo unido al anillo de adamantino mediante el uso de ácido nítrico fumante.

- 20 7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para su uso como suplemento o medicamento para la prevención o tratamiento de enfermedades relacionadas con el receptor NMDA, seleccionadas entre: isquemia cerebral, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral
25 del cerebro, ataxia telangiectasia, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Huntington, atrofia del cerebro, esclerosis lateral amiotrófica primaria, atrofia muscular espinal o degeneración macular senil.

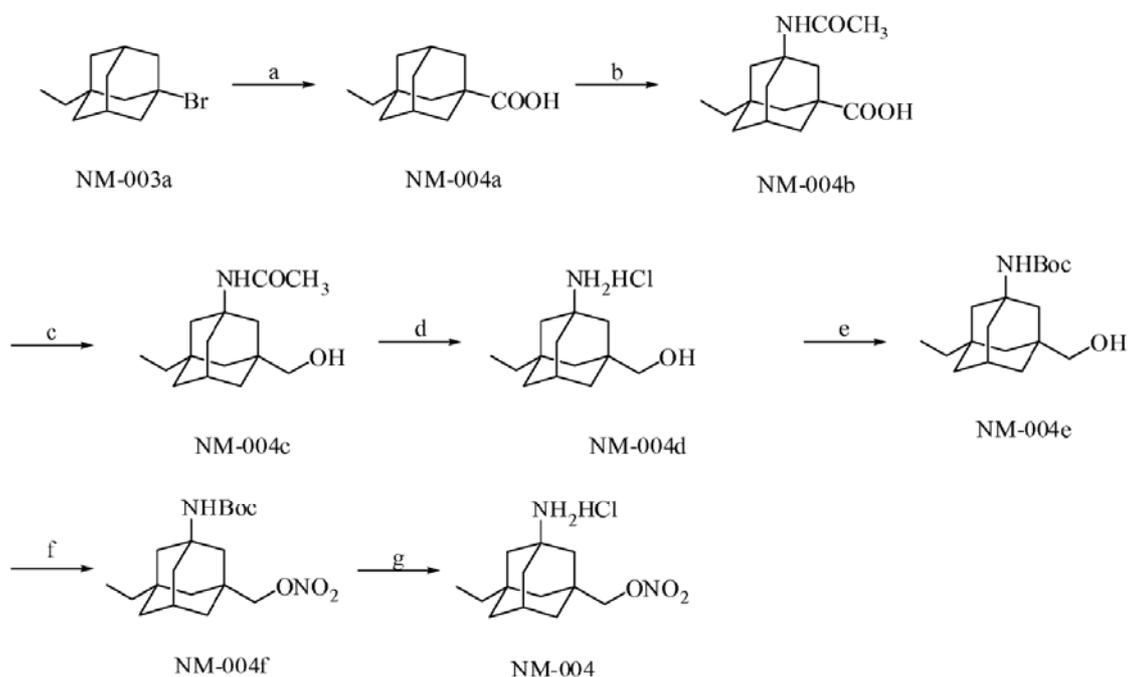
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para su uso como suplemento o medicamento para la prevención o tratamiento de enfermedades relacionadas con la producción de NO seleccionadas
30 entre: accidente cerebrovascular, trauma cerebral, epilepsia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, lesión cerebral hipóxico-isquémica, hemorragia cerebral, demencia, cardiopatía isquémica, coágulos sanguíneos, aterosclerosis, hipercolesterolemia, pancreatitis aguda o enfermedad hepática inducida por el alcohol.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para su uso como suplemento o medicamento para la prevención o tratamiento de enfermedades relacionadas con la neurodegeneración seleccionadas
35 entre: isquemia cerebral, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, ataxia telangiectasia, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Huntington, ataxia espinocerebelosa, esclerosis lateral primaria o atrofia muscular espinal.



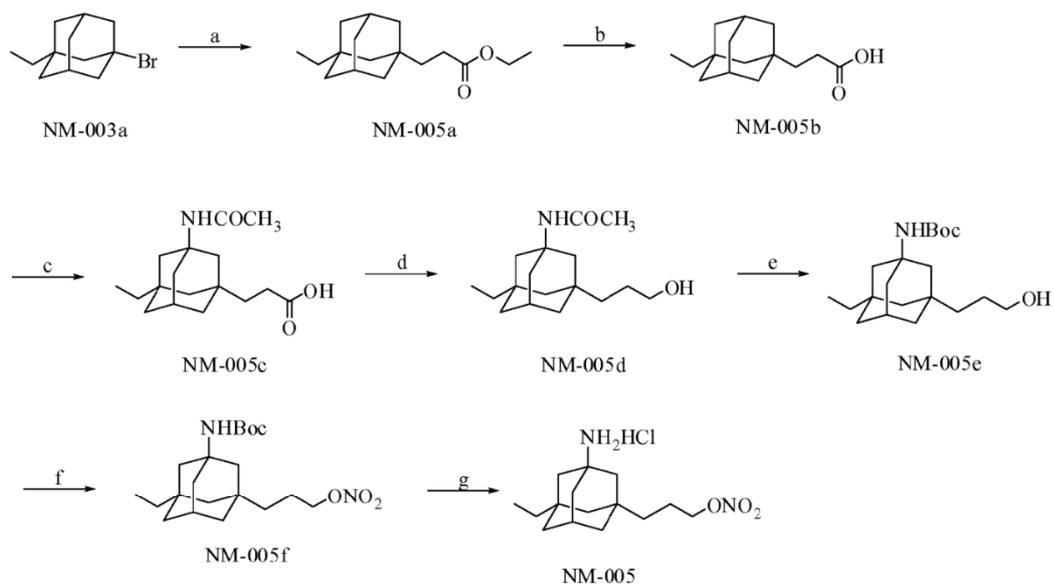
Reactivos y condiciones: (a) HNO₃ fumante, Ac₂O, CH₂Cl₂; (b) HCl, éter.

FIG.1



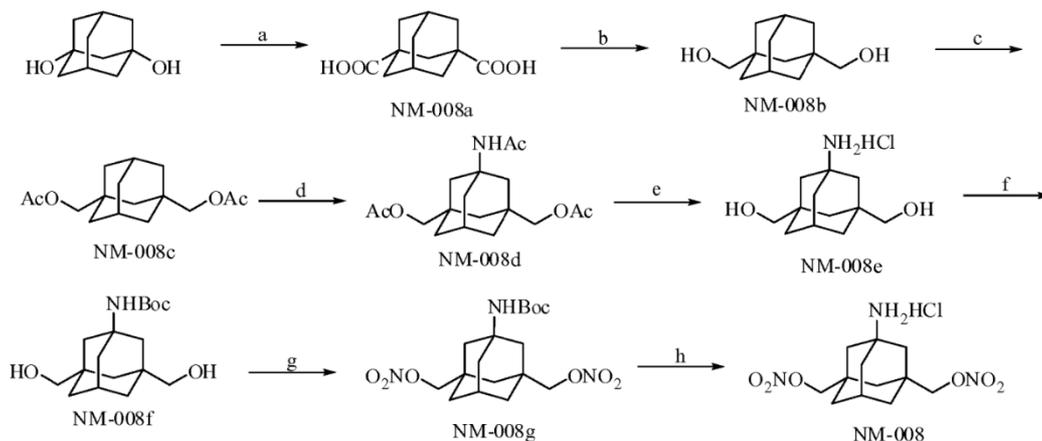
Reactivos y condiciones: (a) HCOOH, n-hexano, H₂SO₄; (b) CH₃CN, H₂SO₄; (c) ClCOOC₂H₅, TEA, NaBH₄; (d) NaOH, dietilenglicol, 170 °C, 15 h; (e) (Boc)₂O, Et₃N, CH₂Cl₂, 5 h; (f) Ac₂O, HNO₃ fumante; (g) HCl, éter.

FIG.2



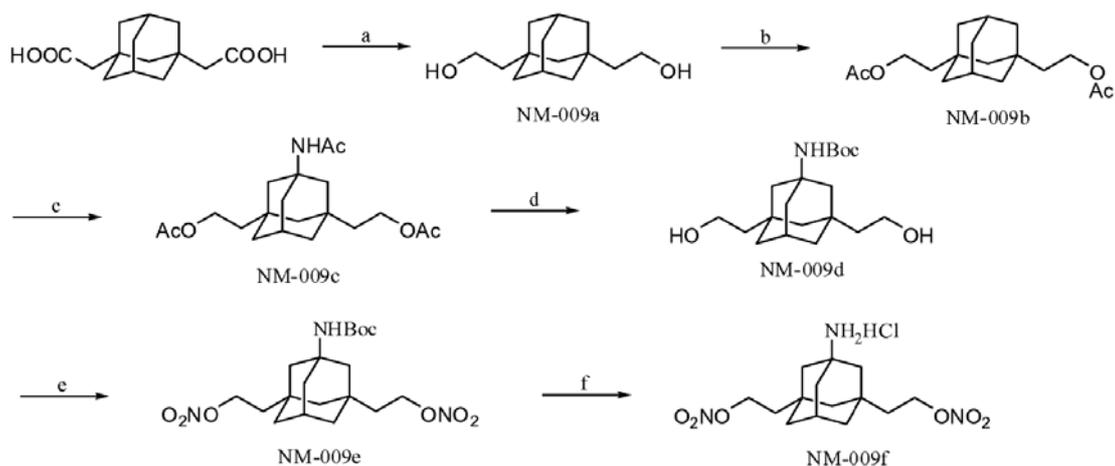
Reactivos y condiciones: (a) acrilato de etilo, AIBN, $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, tolueno, $110\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h; (b) KOH, MeOH/ H_2O , ta, durante una noche; (c) CH_3CN , HNO_3 , H_2SO_4 ; (d) $\text{ClCOOC}_2\text{H}_5$, Et_3N , THF, NaBH_4 ; (e) NaOH, dietilenglicol, $170\text{ }^\circ\text{C}$, 15 h; (f) $(\text{Boc})_2\text{O}$, Et_3N , CH_2Cl_2 , 5 h; (g) HNO_3 fumante, Ac_2O , CH_2Cl_2 ; (h) HCl, etilo.

FIG.3



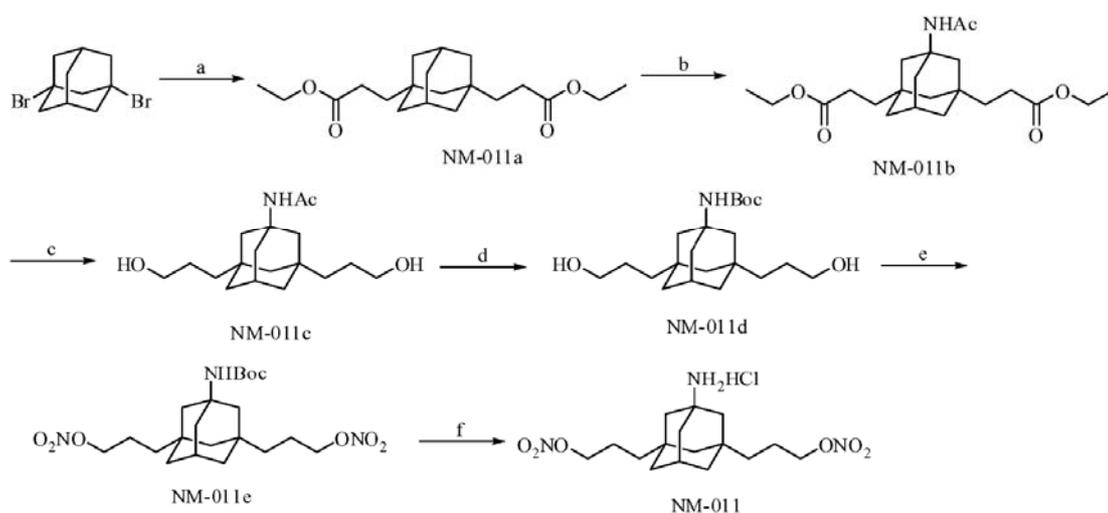
Reactivos y condiciones: (a) HCOOH , H_2SO_4 , 3 h; (b) $\text{ClCOOC}_2\text{H}_5$, TEA, NaBH_4 ; (c) Ac_2O , HClO_4 ; (d) CH_3CN , H_2SO_4 ; (e) HCl al 18 %, 48 h; (f) DMF, $(\text{Boc})_2\text{O}$, TEA, DMAP, 5 h; (g) Ac_2O , HNO_3 fumante, CH_2Cl_2 ; (h) HCl, éter.

FIG.4



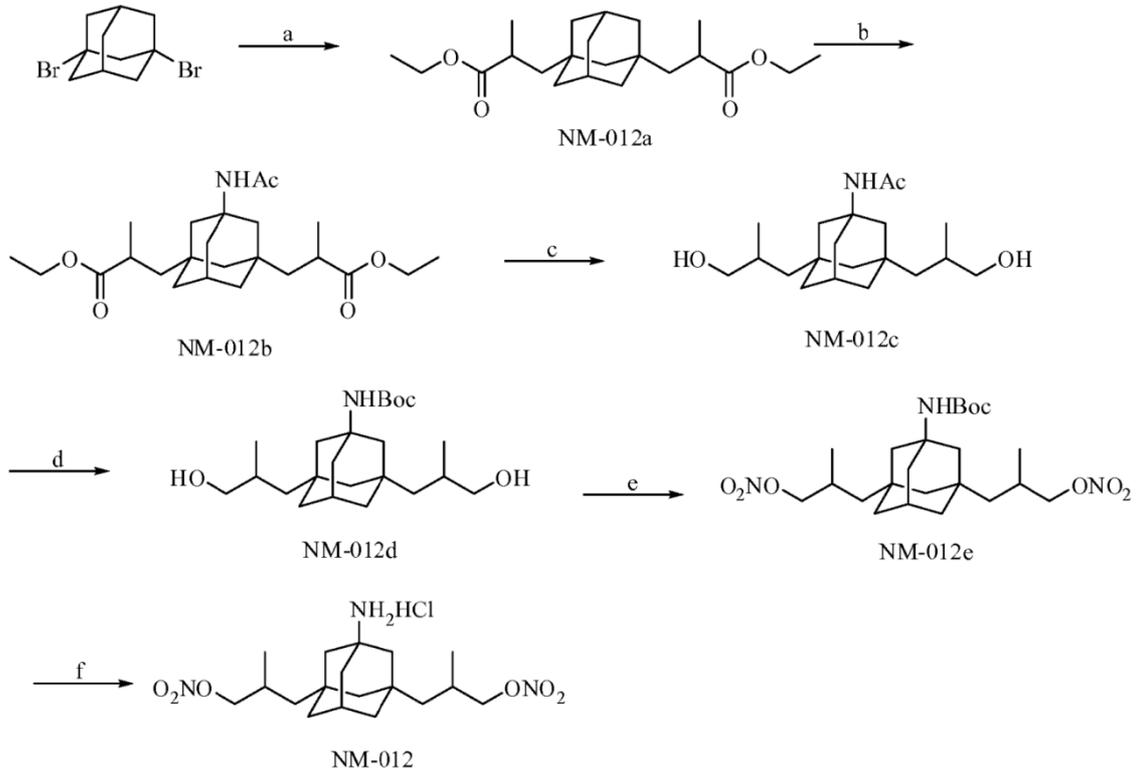
Reactivos y condiciones: (a) ClCOOC₂H₅, TEA, NaBH₄; (b) Ac₂O, HClO₄; (c) CH₃CN, H₂SO₄; (d) NaOH, dietilenglicol, 170 °C, 15 h; (e) (Boc)₂O, TEA, THF, 5 h; (f) Ac₂O, HNO₃ fumante, CH₂Cl₂; (g) HCl, éter.

FIG.5



Reactivos y condiciones: (a) acrilato de etilo, AIBN, n-Bu₃SnH, tolueno, 110 °C, 2 h; (b) CH₃CN, HNO₃, H₂SO₄; (c) NaBH₄, AlCl₃, THF; (d) (1) NaOH, dietilenglicol, 170 °C, 15 h; (2) (Boc)₂O, Et₃N, CH₂Cl₂, 5 h; (e) HNO₃ fumante, Ac₂O, CH₂Cl₂; (f) HCl, etilo.

FIG.6



Reactivos y condiciones: (a) metacrilato de etilo, AIBN, n-Bu₃SnH, tolueno, 110 °C, 2 h; (b) CH₃CN, HNO₃, H₂SO₄; (c) NaBH₄, AlCl₃, THF; (d) (1) NaOH, dietilenglicol, 170 °C, 15 h; (2) (Boc)₂O, Et₃N, CH₂Cl₂, 5 h; (e) HNO₃ fumante, Ac₂O, CH₂Cl₂; (f) HCl, etilo.

FIG.7

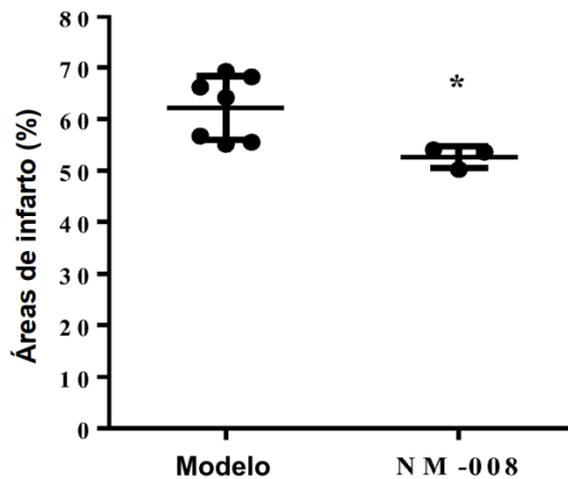


FIG.8