



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 291 438**

51 Int. Cl.:

**C07D 215/04** (2006.01)

**A61K 31/47** (2006.01)

**A61P 33/02** (2006.01)

**C07D 215/02** (2006.01)

**C07D 215/12** (2006.01)

**C07D 215/24** (2006.01)

**C07D 405/06** (2006.01)

**C07F 7/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02700323 .5**

86 Fecha de presentación : **15.01.2002**

87 Número de publicación de la solicitud: **1351940**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **15.10.2003**

54 Título: **Quinoleínas sustituidas para el tratamiento de coinfecciones por protozoos y retrovirus.**

30 Prioridad: **17.01.2001 FR 01 00580**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.03.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.03.2008**

73 Titular/es: **Institut de Recherche pour le  
Développement (IRD)  
213, rue La Fayette  
75010 Paris, FR  
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE (CNRS)**

72 Inventor/es: **Fakhfakh, Mohamed;  
Figadere, Bruno;  
Fournet, Alain;  
Franck, Xavier;  
Hocquemiller, Reynald y  
Prina, Eric**

74 Agente: **Esteban Pérez-Serrano, María Isabel**

ES 2 291 438 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

Quinoleínas sustituidas para el tratamiento de coinfecciones por protozoos y retrovirus.

5 La invención se refiere a quinoleínas sustituidas para el tratamiento de las co-infecciones por protozoos y por retrovirus.

10 Las zonas geográficas endémicas de las enfermedades debidas a protozoos (leishmaniosis, tripanosomiasis, paludismo, ...) son también zonas de alta prevalencia de las enfermedades retrovirales, y particularmente del síndrome de inmunodeficiencia adquirida o SIDA.

15 Debido a esto, desde hace varios años, asistimos a la aparición de co-infecciones por protozoos y por retrovirus del tipo *Leishmania*/VIH-1, *Plasmodium*/VIH o también *Pneumocystis carinii*/VIH cuyo número no deja de aumentar, que presentan extrema gravedad y reducen enormemente la esperanza de vida de las personas a las que afectan. De este modo, por ejemplo, la leishmaniosis visceral o kala-azar, que es inducida por *Leishmania donovani* y *Leishmania infantum* y que representa la forma más grave de las leishmaniosis, está considerada como un factor particularmente agravante de la evolución del SIDA (OMS, 1997, Weekly Epidemiol. Rec., 72: 49-54).

20 Se sabe que algunos protozoos como las leishmanias, los tripanosomas y los toxoplasmas, y el VIH poseen la facultad de infectar y de multiplicarse en células hospedadoras particulares tales como macrófagos, monocitos y células dendríticas, que juegan un papel primordial en el inicio y desarrollo de las respuestas inmunes frente a agentes patógenos.

25 Se sabe también que la co-infección de estas células por agentes patógenos diferentes tienen como consecuencia el aumento del debilitamiento del sistema inmune y favorece la multiplicación y la diseminación de estos agentes patógenos en el organismo (Wolday y col., Parasitology Today, 1999, 15: 182-187).

30 De este modo, por ejemplo, estudios realizados *in vitro* en células de origen monocitario han demostrado que la presencia de leishmanias en este tipo de células puede, cuando éstas son infectadas posteriormente por el VIH, inducir y activar la replicación de este último (Bernier y col., 1995, J. Virol., 69: 7282-7275). Por el contrario, la presencia del VIH puede reducir el crecimiento intracelular de las leishmanias cuando las células son infectadas de forma secundaria por estos protozoos (Wolday y col., 1998, Scand J. Infect. Dis., 30: 29-34). Por otro lado, un porcentaje importante de pacientes que presentan una co-infección por *Leishmania*/VIH muestran una multiplicación y una diseminación elevadas de las leishmanias. Los mecanismos inmunopatológicos por los que las leishmanias y el VIH interactúan sobre el sistema inmune y se refuerzan mutuamente aún no se han descubierto. Se han propuesto numerosas hipótesis pero actualmente no se ha confirmado ninguna de ellas (Wolday y col., 1999, *ibid*).

Las co-infecciones por protozoos y por retrovirus plantean dificultades particulares en términos de terapia.

40 Si se toma por ejemplo el caso de las co-infecciones de *Leishmania*/VIH, los tratamientos anti-leishmania no siempre son eficaces y los fracasos y recaídas unidos a fenómenos de resistencia o de toxicidad de los productos son habituales. De este modo, un estudio realizado en el sudoeste de Europa mostró que el 52% de los pacientes portadores de una co-infección de *Leishmania*/VIH y tratados con antimoniales pentavalentes como el antimonio de meglumina (Glucantime®) - que representa el tratamiento de primera elección de la leishmaniosis - sufren de una a cuatro recaídas en un plazo de un mes a tres años (fuente OMS).

50 Por lo demás, todos los anti-leishmaniasis disponibles actualmente (antimonio de meglumina, pentamidina, anfotericina B) deben administrarse por vía parenteral, lo hace a su utilización costosa, poco compatible con ausencia de instalaciones hospitalarias y, por lo tanto, muy a menudo inaccesible para la mayor parte de la población de las regiones afectadas por las co-infecciones de *Leishmania*/VIH.

55 En cuanto a los tratamientos antirretrovirales, aunque no es discutible que su administración en triterapia (asociación de dos inhibidores de la transcriptasa inversa y de un inhibidor de la proteasa del VIH) mejora el pronóstico de las co-infecciones de *Leishmania*/VIH, se sabe que inducen mutaciones virales que son responsables de la aparición de resistencias y, a plazos, de un fenómeno de escape terapéutico que conlleva una reincidencia de la infección. Además, las resistencias inducidas están generalmente cruzadas entre los diferentes antirretrovirales, particularmente entre los inhibidores de la proteasa, las sustituciones terapéuticas son muy limitadas. La utilización de la triterapia presenta, por otro lado, el inconveniente principal de ser muy costosa y de ser, también, inaccesible para la mayor parte de la población de las regiones afectadas por las co-infecciones de *Leishmania*/VIH.

60 En la solicitud internacional PCT WO 93/07125, Los inventores han demostrado que las quinoleínas sustituidas a nivel del átomo de carbono situado en la posición 2 del anillo de quinoleína con un grupo n-propilo, hidroxipropilo, n-propenilo, *trans*-epoxipropilo o estirilo, son activos tanto sobre leishmanias responsables de las leishmaniosis cutánea y cutáneo-mucosa (*Leishmania amazonensis*, *Leishmania venezuelensis*, ...) como sobre las responsables de la leishmaniosis visceral, cuando se administran a des ratones y esto, incluso por vía oral.

65 Por otro lado, MEKOUAR y col. han demostrado, en la Solicitud internacional PCT WO 98/45269 así como en un artículo publicado en Journal of Medicinal Chemistry (2000, 43: 1533-1540), que las 2-estirilquinoleínas son

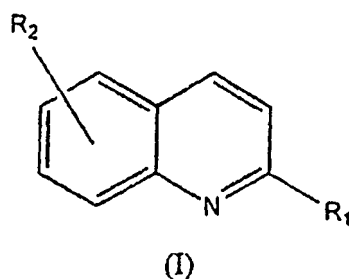
## ES 2 291 438 T3

capaces de inhibir la integrasa del VIH *in vitro* y la replicación de este virus en células de una línea linfocitaria (CEM) infectadas previamente.

Estos autores indican, sin embargo, en su artículo que la actividad inhibidora de quinoleínas sustituidas frente a la integrasa del VIH necesita, no solamente la presencia de un anillo aromático anciliar - que se representa en el espacio con el grupo fenilo del radical estirilo -, sino también la de un grupo carboxilo y de un grupo hidroxilo respectivamente de C-7 y C-8 del anillo de quinoleína. La actividad inhibidora de la replicación intracelular del VIH exigiría, por su parte, la presencia suplementaria de un par de sustituyentes situados en posición *orto* en el anillo aromático anciliar, a saber un grupo hidroxilo o metoxi de C-3' y un grupo hidroxilo de C-4'.

Ahora bien, continuando con sus trabajos sobre las quinoleínas sustituidas, los Inventores han constatado que de forma sorprendente, algunas de estas quinoleínas, aunque no responden a los criterios estructurales presentados por los autores anteriores, presentan a la vez actividad anti-protozoos y capacidad de inhibir la replicación intracelular de retrovirus, y particularmente del VIH, y son como consecuencia apropiados para constituir un agente terapéutico de elección para las co-infecciones a protozoos y a retrovirus.

La presente invención tiene por objeto la utilización de al menos una quinoleína de acuerdo con la fórmula general (I):



en la que:

- R<sub>1</sub> representa:

- un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>15</sub>, un grupo alqueno de C<sub>2</sub> a C<sub>15</sub>, un grupo alquino de C<sub>2</sub> a C<sub>15</sub>, un grupo formilo o un grupo heteroarilo, estando este último opcionalmente sustituido con uno o varios grupos hidroxilo; o bien
- un grupo alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>15</sub> o alqueno de C<sub>2</sub> a C<sub>7</sub> que tiene al menos un sustituyente seleccionado entre oxígeno, halógeno y los grupos hidroxilo, formilo, carboxilo, ariloxycarbonilo, alquiloxy-carbonilo de C<sub>2</sub> a C<sub>8</sub>, alquenoiloxycarbonilo de C<sub>3</sub> a C<sub>9</sub>, nitrilo, amina, alcoxi de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub>, fenoxi, cicloalquilo de C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>, arilo, heteroarilo, heteroariloxy, arilsulfona, alquilsulfona de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub>, tioalquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub> y aminoalquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub>; o bien
- un grupo alquino de C<sub>2</sub> a C<sub>7</sub> que tiene al menos un sustituyente seleccionado entre oxígeno, halógeno y los grupos hidroxilo, formilo, carboxilo, ariloxycarbonilo, alquiloxy-carbonilo de C<sub>2</sub> a C<sub>8</sub>, alquenoiloxycarbonilo de C<sub>3</sub> a C<sub>9</sub>, nitrilo, arilo, heteroarilo, arilsulfona, alquilsulfona de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub>, tioalquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub> y aminoalquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub>; o bien
- un grupo alqueno de C<sub>2</sub> a C<sub>15</sub> sustituido con al menos un grupo alquilsililo de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub>; mientras que

- R<sub>2</sub>, que puede estar en la posición 3, 6 u 8 del anillo de quinoleína, representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo hidroxilo, formilo, carboxilo, alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub>, amina, alquilamida C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alqueno de C<sub>2</sub> a C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido con uno o varios grupos alcoxi de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub> o incluso un grupo alquino de C<sub>2</sub> a C<sub>10</sub>, estando este último opcionalmente sustituido con un grupo heteroarilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con la condición, sin embargo, de que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> no sean los dos un átomo de hidrógeno, para la preparación de un medicamento para tratar co-infecciones por protozoos y retrovirus.

De acuerdo con la invención, en la fórmula general (I), los grupos alquilo, alcoxi, alqueno y alquino pueden ser tanto lineales como ramificados. Los términos "arilo" y "aril-" se refieren a cualquier radical cíclico o policíclico con carácter aromático, mientras que los términos "heteroarilo" y "heteroaril-" se refieren a cualquier radical cíclico o policíclico de naturaleza aromática y cuyos anillos tienen uno o varios átomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Por otro lado, las quinoleínas de fórmula general (I) pueden utilizarse en sus diferentes formas estereoisoméricas.

## ES 2 291 438 T3

Entre las quinoleínas de fórmula general (I), se prefiere utilizar aquéllas cuyo átomo de carbono situado en la posición 2 del anillo de quinoleína está sustituido, es decir, aquéllas en las que  $R_1$  es distinto de un átomo de hidrógeno.

Preferiblemente, la o las quinoleínas se seleccionan entre las quinoleínas cuyo átomo de carbono situado en la posición 2 del anillo de quinoleína está sustituido con una cadena de hidrocarburo insaturado, es decir un grupo alqueno o alquino con o sin sustituyentes, y, más particularmente, entre aquéllas en las que:

- $R_1$  representa:
  - o un grupo alqueno o alquino de  $C_2$  a  $C_{15}$ ; o bien
  - o un grupo alqueno de  $C_2$  a  $C_7$  que tiene al menos un sustituyente seleccionado entre oxígeno, halógeno y los grupos hidroxilo, formilo, carboxilo, alquinoxicarbonilo de  $C_2$  a  $C_8$ , nitrilo, amina, alcoxi de  $C_1$  a  $C_7$ , fenoxi, cicloalquilo de  $C_3$  a  $C_6$ , arilo, heteroarilo, heteroariloxi, arilsulfona, alquilsulfona de  $C_1$  a  $C_7$ , tioalquilo de  $C_1$  a  $C_7$ , aminoalquilo de  $C_1$  a  $C_7$  y trialkilsililo, en particular trimetilsililo; o bien
  - o un grupo alquino de  $C_2$  a  $C_7$  que tiene al menos un sustituyente seleccionado entre oxígeno, halógeno y los grupos hidroxilo, formilo, carboxilo, alquinoxicarbonilo de  $C_2$  a  $C_8$ , nitrilo, arilo, heteroarilo, arilsulfona, alquilsulfona de  $C_1$  a  $C_7$ , tioalquilo de  $C_1$  a  $C_7$ , aminoalquilo de  $C_1$  a  $C_7$  y trialkilsililo, en particular trimetilsililo; mientras que
- $R_2$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo de  $C_1$  a  $C_7$ .

De manera particularmente preferida, la o las quinoleínas se seleccionan entre las quinoleínas de fórmula general (I) en las que  $R_1$  representa un grupo alqueno o alquino de  $C_2$  a  $C_7$  sustituido con varios átomos de halógeno, particularmente cloro, bromo o flúor, y cuya presencia han constatado en efecto los inventores que se traduce generalmente en propiedades antiprotozoos particularmente pronunciadas.

Todas las quinoleínas de fórmula (I) pueden prepararse por síntesis química, particularmente de acuerdo con los procedimientos descritos por Webb, Tetrahedron Lett., 1985, 26, 3191-3194, Fakhfakh y col, Tetrahedron Lett., 2001, 42, 3847-3850 y Fakhfakh y col., J. Organomet. Chem., 2001, 624, 131-135.

La utilización de las quinoleínas de fórmula general (I) para la preparación de un medicamento para tratar las coinfecciones por protozoos y retrovirus presenta numerosas ventajas. En efecto, permite, debido a la doble actividad, antiprotozoos y antirretroviral, de las quinoleínas, tratar las dos infecciones con una sola medicación, lo que favorece enormemente la observación y reduce considerablemente los riesgos de interacciones entre los medicamentos. Por otro lado, aunque su mecanismo de acción sobre la replicación del VIH aún no se haya descubierto, las quinoleínas de fórmula general (I) no parecen actuar ni sobre la transcriptasa inversa, ni sobre la proteasa viral, de modo que su utilización debería permitir liberarse de los problemas de resistencia cruzada a los que se enfrentan actualmente los médicos en el tratamiento de la infección por VIH. Además, estas quinoleínas manifiestan ausencia de toxicidad favoreciendo una tolerancia muy satisfactoria.

Como ejemplos de coinfecciones sensibles a tratamiento con un medicamento preparado de acuerdo con la invención, puede citarse y sin que esto tenga ningún carácter limitante, las co-infecciones inducidas por uno o varios protozoos pertenecientes a los géneros *Leishmania*, *Trypanosoma*, *Plasmodium*, *Toxoplasma*, *Pneumocystis* y *Schistosomiasis* y por un retrovirus del tipo HIV o HTLV-1.

Preferiblemente, el medicamento está destinado a tratar una co-infección de *Leishmania*/VIH.

La invención incluye, para la utilización para la preparación de un medicamento destinado a tratar las coinfecciones de protozoos y retrovirus, a la vez quinoleínas que ya se han descrito porque pueden presentar una aplicación terapéutica y quinoleínas que nunca se han propuesto como medicamentos.

Por lo tanto, la invención también tiene por objeto una quinoleína de acuerdo con la fórmula general (I) representada anteriormente, en la que:

- si  $R_1$  representa un grupo alquilo de  $C_1$  a  $C_7$ , un grupo alqueno de  $C_2$  a  $C_7$  o un grupo alqueno de  $C_2$  a  $C_7$  que tiene al menos un sustituyente seleccionado entre los grupos arilo, entonces  $R_2$ , que puede estar en la posición 3, 6 u 8 del anillo de quinoleína, representa un grupo alqueno de  $C_3$  a  $C_7$  sustituido con uno o varios grupos alcoxi de  $C_1$  a  $C_7$  o un grupo alquino de  $C_2$  a  $C_{10}$  sustituido con un grupo heteroarilo;
- si  $R_1$  representa un grupo alquilo de  $C_1$  a  $C_7$  que tiene al menos un sustituyente seleccionado entre los grupos hidroxilo, amina, alcoxi de  $C_1$  a  $C_4$  y aminoalquilo de  $C_1$  a  $C_4$  o  $R_1$  representa un grupo alqueno de  $C_2$  a  $C_7$  que tiene al menos un sustituyente seleccionado entre los grupos hidroxilo, amina, alcoxi de  $C_1$  a  $C_4$  y aminoalquilo de  $C_1$  a  $C_4$ , entonces  $R_2$ , que puede estar en la posición 3, 6 u 8 del anillo de quinoleína, representa un grupo alqueno de  $C_3$  a  $C_7$  sustituido con uno o varios grupos alcoxi de  $C_1$  a  $C_7$  o un grupo alquino de  $C_2$  a  $C_{10}$ , estando este último opcionalmente sustituido con un grupo heteroarilo;

## ES 2 291 438 T3

- si  $R_1$  representa:
  - o un grupo metilo o etilo que tiene al menos un sustituyente seleccionado entre los halógenos;
- 5 entonces  $R_2$ , que puede estar en la posición 3, 6 u 8 del anillo de quinoleína, representa un grupo alcoxi de  $C_1$  a  $C_7$ , amina, alquilamida  $C_1$ - $C_{10}$ , alquenilo de  $C_2$  a  $C_7$  sustituido con uno o varios grupos alcoxi de  $C_1$  a  $C_7$  o incluso un grupo alquinilo de  $C_2$  a  $C_{10}$ , sustituido con un grupo heteroarilo;
- si  $R_1$  representa:  
10 un radical 2-piridilo
- entonces  $R_2$ , que puede estar en la posición 3, 6 u 8 del anillo de quinoleína, representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, formilo, carboxilo, alquilo de  $C_1$  a  $C_7$ , alcoxi de  $C_1$  a  $C_7$ , amina, alquilamida  $C_1$ - $C_{10}$ , alquenilo de  $C_2$  a  $C_7$  opcionalmente sustituido con uno o varios grupos alcoxi de  $C_1$  a  $C_7$  o incluso un grupo alquinilo de  $C_2$  a  $C_{10}$ ,  
15 estando este último opcionalmente sustituido con un grupo heteroarilo;
- si  $R_1$  representa:  
20 o un grupo alquilo de  $C_8$  a  $C_{15}$ , que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre los grupos arilo; o bien
- o un grupo alquenilo de  $C_8$  a  $C_{15}$ , un grupo alquenilo de  $C_2$  a  $C_7$  que tiene al menos un sustituyente seleccionado entre arilsulfona; o bien
- 25 o un grupo alquinilo de  $C_2$  a  $C_{15}$ , un grupo alquinilo de  $C_2$  a  $C_7$  que tiene al menos un sustituyente seleccionado entre los grupos arilo y arilsulfona;
- entonces  $R_2$ , que puede estar en la posición 3, 6 u 8 del anillo de quinoleína, representa un grupo seleccionado entre un alcoxi de  $C_1$  a  $C_7$ , una amina, un alquilamida  $C_1$ - $C_{10}$ , un alquenilo de  $C_2$  a  $C_7$  opcionalmente sustituido con uno o varios grupos alcoxi de  $C_1$  a  $C_7$  o incluso un grupo alquinilo de  $C_2$  a  $C_{10}$  sustituido con un grupo heteroarilo;
- 30 - si  $R_1$  representa:  
35 o un átomo de hidrógeno, un grupo formilo, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o varios grupos hidroxilo, con la excepción del radical 2-piridilo; o bien
- o un grupo alquilo de  $C_1$  a  $C_{15}$  que tiene al menos un sustituyente seleccionado entre oxígeno y los grupos formilo, carboxilo, ariloxycarbonilo, alquiloxycarbonilo de  $C_2$  a  $C_8$ , alqueniloxycarbonilo de  $C_3$  a  $C_9$ , nitrilo, fenoxi, cicloalquilo de  $C_3$  a  $C_6$ , heteroariloxi, arilsulfona, alquilsulfona de  $C_1$  a  $C_7$  y tioalquilo de  $C_1$  a  $C_7$ , un grupo alquilo de  $C_1$  a  $C_7$  que tiene al menos un sustituyente seleccionado entre los grupos alcoxi de  $C_5$  a  $C_7$  y aminoalquilo de  $C_5$  a  $C_7$ , un grupo alquilo de  $C_3$  a  $C_{15}$  que tiene al menos un sustituyente seleccionado entre los halógenos, un grupo alquilo de  $C_6$  a  $C_{15}$  sustituido con al menos un grupo heteroarilo, un grupo alquilo de  $C_8$  a  $C_{15}$  que tiene al menos un sustituyente seleccionado entre los grupos hidroxilo, amina, alcoxi de  $C_1$  a  $C_7$  y aminoalquilo de  $C_1$  a  $C_7$ ; o bien
- 40 45
- o un grupo alquenilo de  $C_2$  a  $C_7$  que tiene al menos un sustituyente seleccionado entre oxígeno, halógeno y los grupos carboxilo, ariloxycarbonilo, alquiloxycarbonilo de  $C_2$  a  $C_8$ , alqueniloxycarbonilo de  $C_3$  a  $C_9$ , nitrilo, fenoxi, cicloalquilo de  $C_3$  a  $C_6$ , heteroariloxi, alquilsulfona de  $C_1$  a  $C_7$ , tioalquilo de  $C_1$  a  $C_7$ , alcoxi de  $C_1$  a  $C_7$  y aminoalquilo de  $C_5$  a  $C_7$ ; un grupo alquenilo de  $C_3$  a  $C_7$  sustituido con un grupo heteroarilo; o bien
- 50
- o un grupo alquinilo de  $C_2$  a  $C_7$  que tiene al menos un sustituyente seleccionado entre oxígeno, halógeno y los grupos hidroxilo, formilo, carboxilo, ariloxycarbonilo, alquiloxycarbonilo de  $C_2$  a  $C_8$ , alqueniloxycarbonilo de  $C_3$  a  $C_9$ , nitrilo, heteroarilo, alquilsulfona de  $C_1$  a  $C_7$ , tioalquilo de  $C_1$  a  $C_7$  y aminoalquilo de  $C_1$  a  $C_7$ ; o bien incluso
- 55
- o un grupo alquenilo o alquinilo de  $C_2$  a  $C_{15}$  sustituido con al menos un grupo trialquilsililo de  $C_1$  a  $C_7$ ;
- 60 entonces  $R_2$ , que puede estar en la posición 3, 6 u 8 del anillo de quinoleína, representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo hidroxilo, formilo, carboxilo, alquilo de  $C_1$  a  $C_7$ , alcoxi de  $C_1$  a  $C_7$ , amina, alquilamida  $C_1$ - $C_{10}$ , alquenilo de  $C_2$  a  $C_7$  opcionalmente sustituido con uno o varios grupos alcoxi de  $C_1$  a  $C_7$  o incluso un grupo alquinilo de  $C_2$  a  $C_{10}$ , estando este último opcionalmente sustituido con un grupo heteroarilo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con la condición, sin embargo, de que  $R_1$  y  $R_2$  no sean los dos un átomo de  
65 hidrógeno, para la utilización como medicamentos.

## ES 2 291 438 T3

En ese caso también se prefiere utilizar una quinoleína cuyo átomo de carbono de la posición 2 del anillo de quinoleína esté sustituido con una cadena de hidrocarburo insaturado y, en particular, una quinoleína en la que:

- si  $R_1$  representa:

un grupo alqueno de  $C_2$  a  $C_7$  opcionalmente sustituido con uno o varios grupos elegidos entre los grupos hidroxilo, amina, arilo, alcoxi de  $C_1$  a  $C_4$  y aminoalquilo de  $C_1$  a  $C_4$ ,

entonces  $R_2$  representa un grupo alqueno de  $C_3$  a  $C_7$  sustituido con uno o varios grupos alcoxi de  $C_1$  a  $C_7$ , o un grupo alqueno de  $C_2$  a  $C_{10}$ , estando este último opcionalmente sustituido con un grupo heteroarilo;

- si  $R_1$  representa:

o un grupo alqueno de  $C_2$  a  $C_7$  que tiene al menos un sustituyente seleccionado entre oxígeno, halógeno y los grupos carboxilo, alquiloalcarbonilo de  $C_2$  a  $C_8$ , nitrilo, fenoxi, cicloalquilo de  $C_3$  a  $C_6$ , heteroarilo, alquilsulfona de  $C_1$  a  $C_7$ , tioalquilo de  $C_1$  a  $C_7$ , alcoxi de  $C_5$  a  $C_7$  y aminoalquilo de  $C_5$  a  $C_7$ ; un grupo alqueno de  $C_3$  a  $C_7$  sustituido con un grupo heteroarilo; o bien

o un grupo alqueno de  $C_2$  a  $C_7$  que tiene al menos un sustituyente seleccionado entre oxígeno, halógeno y los grupos hidroxilo, formilo, carboxilo, alquiloalcarbonilo de  $C_2$  a  $C_8$ , nitrilo, heteroarilo, alquilsulfona de  $C_1$  a  $C_7$ , tioalquilo de  $C_1$  a  $C_7$  y aminoalquilo de  $C_1$  a  $C_7$ ; o bien incluso

o un grupo alqueno o alqueno de  $C_2$  a  $C_{15}$  sustituido con al menos un grupo trialquilsililo de  $C_1$  a  $C_7$ ;

entonces  $R_2$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo de  $C_1$  a  $C_7$ .

De manera particularmente preferida,  $R_1$  representa un grupo alqueno o alqueno de  $C_2$  a  $C_7$  sustituido con varios átomos de halógeno, en particular cloro, bromo o flúor.

La invención incluye, para la utilización como medicamentos, tanto las quinoleínas conocidas con nuevas quinoleínas.

Por consiguiente, la presente invención también se refiere a una nueva quinoleína caracterizada porque está de acuerdo con la fórmula general (I) representada anteriormente, en la que:

- si  $R_1$  representa un grupo ciclopropil-hidroximetilo, 4-cloro-but-3-en-1-in-1-ilo, hept-1-en-1-ilo, 2-bromo-eteno, 2-bromo-eteno, 2-bromo-2-fluoro-eteno, 4-metilcarboxilato-but-1,3-dien-1-ilo, dec-1-in-1-ilo, 2-(2-quinoleil)-eteno, 2-(trimetilsilil-etinil)-4-trimetilsilil-but-1-en-3-in-1-ilo, entonces  $R_2$  representa un átomo de hidrógeno;

- si  $R_1$  representa un grupo prop-1-en-1-ilo, entonces  $R_2$  representa un grupo metilo en la posición 6 o un grupo hidroxilo en la posición 8 del anillo de quinoleína;

- si  $R_1$  representa un grupo 2-hidroxipropilo, entonces  $R_2$  representa un grupo hidroxilo en la posición 8 del anillo de quinoleína;

- si además  $R_1$  representa un grupo 2-metilcarboxilato-eteno, entonces  $R_2$  representa un grupo metilo en la posición 6 del anillo de quinoleína.

La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, al menos una nueva quinoleína como se ha definido anteriormente.

Otras ventajas y características de la invención serán evidentes a partir de la lectura del complemento de descripción que se muestra a continuación y que se refiere los ejemplos de preparación de quinoleínas sustituidas incluidas en el marco de la invención y la demostración de su actividad biológica *in vitro*.

Sin embargo, es evidente, que los ejemplos son únicamente ilustrativos de la invención y no constituyen ninguna limitación.

## ES 2 291 438 T3

### I - Preparación de quinoleínas sustituidas

#### Ejemplo 1

5 *Preparación de 2-(2-quinolil)-trimetilsililacetileno* [quinoleína de fórmula general (I) en la que  $R_1 = -C\equiv C-Si(CH_3)_3$  y  $R_2 = H$ ]

10 En un matraz seco equipado con una barra magnética y entrada de nitrógeno, se disolvieron 0,6 g (4,13 mmol) de N-óxido de quinoleína en 15 ml de tetrahidrofurano (THF) anhidro a 20°C. La solución resultante se trató con 0,64 ml (4,96 mmol) de cloroformiato de isobutilo y la suspensión obtenida se enfrió a -78°C.

15 A continuación, se añadieron gota a gota 6,23 ml de una solución de bromuro de trimetilsililetinil magnesio en THF (preparada a partir de una mezcla de 1,28 ml (9 mmol) de trimetilsililacetileno y 4,95 ml (9,9 mmol) de una solución 2 M de bromuro de butilmagnesio en THF). Después de 90 minutos de agitación a -78°C, se dejó que la solución alcanzara lentamente la temperatura ambiente (30 minutos) y después se hidrolizó con 15 ml de agua.

20 Después de la separación de las dos fases, la fase acuosa se extrajo con éter dietílico (5 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, el disolvente se evaporó y el residuo se recuperó con 10 ml de ácido sulfúrico (2 M). La solución ácida se extrajo con diclorometano (2 x 75 ml). Después, la fase acuosa se llevó a un valor de pH = 9 con ayuda de una solución saturada de  $K_2CO_3$  y se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml).

25 Las fases orgánicas resultantes de la extracción ácida se combinaron, se lavaron con una solución saturada de  $K_2CO_3$  y después con una solución saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de magnesio ( $MgSO_4$ ), se filtraron y se concentraron.

Las fases orgánicas resultantes de la extracción básica se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de magnesio ( $MgSO_4$ ), se filtraron y se concentraron.

30 Los dos productos de reacción brutos se combinaron y se purificaron por cromatografía de presión media sobre gel de sílice utilizando como eluyente: ciclohexano/acetato de etilo: 95/5, para obtener 0,696 g de 2-(2-quinolil)-trimetilsililacetileno.

Rendimiento: 75%.

35 Fórmula Bruta:  $C_{14}H_{15}NSi$ .

$^1H$  RMN (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 0,30 (s, 9H); 7,52 (m, 2H); 7,72 (m, 2H); 8,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 8,1 (d, J = 8,3 Hz, 1H).

40  $^{13}C$  RMN (50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: -0,35; 95,50; 104,19; 124,23; 127,02; 127,50; 127,31; 129,26; 129,84; 135,90; 143,09; 147,94.

MS-IC ( $NH_4^+$ ): 225 ( $M^+$ , 100).

45 IR ( $cm^{-1}$ ): 2955; 2155; 1590; 1555; 1500; 1455; 1420; 1375; 1330; 1305; 1245; 1220; 1115; 955; 905; 840; 820; 790; 765; 745; 700; 635.

#### Ejemplo 2

50 *Preparación de 1-(2-quinolil)-acetileno* [quinoleína de fórmula general (I) en la que  $R_1 = -C\equiv CH$  y  $R_2 = H$ ]

55 En un matraz seco equipado con una barra magnética y entrada de nitrógeno, se disolvieron 0,075 g (0,33 mmol) de 2-(2-quinolil)-trimetilsililacetileno obtenido como se ha descrito en el ejemplo 1, en 8 ml de THF anhidro. A esta solución se le añadieron 0,36 ml (0,36 mmol) de una solución 1 M de fluoruro de n-tetrabutilamonio en tetrahidrofurano. Después de 15 minutos de agitación a temperatura ambiente, la reacción se hidrolizó con 10 ml de agua.

Después de la separación de las dos fases, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml).

60 Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico ( $NaHCO_3$ ) y después con una solución saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de magnesio ( $MgSO_4$ ), se filtraron y se concentraron.

El producto de reacción bruto obtenido se purificó por cromatografía de presión media sobre gel de sílice utilizando como eluyente: ciclohexano/acetato de etilo: 80/20, para obtener 0,045 g de 1-(2-quinolil)-acetileno.

65 Rendimiento: 88%.

Fórmula Bruta:  $C_{11}H_7N$ .

## ES 2 291 438 T3

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3,25 (s, 1H, H-2'); 7,55 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H, H-3); 7,56 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H, H-6); 7,74 (dd,  $J = 7,6,7,6$  Hz, 1H, H-7); 7,81 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H, H-5); 8,11 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H, H-8); 8,4 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H, H-4).

5  $^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 77,48 (C-2'); 83,11 (C-1'); 123,80 (C-3), 127,04 (C-6); 127,18 (C-5); 127,40 (C-10); 128,97 (C-8); 129,78 (C-7); 135,91 (C-4); 142,06 (C-2); 147,68 (C-9).

MS-ESI: 154 ( $\text{MH}^+$ , 100).

10 IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3165; 2105; 1615; 1595; 1555; 1500; 1420; 1375; 1330; 1305; 1255; 1210; 1140; 1115; 955; 830; 620.

### Ejemplo 3

15 *Preparación de E-3-(2-quinolil)-2-propenoato de metilo* [quinoleína de fórmula general (I) en la que  $\text{R}_1 = -\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$  y  $\text{R}_2 = \text{H}$ ]

20 En un matraz seco equipado con una barra magnética y entrada de nitrógeno, se disolvieron 0,2 g (1,27 mmol) de 2-formilquinoleína en 10 ml de tolueno anhidro. Se añadieron 0,51 g (1,52 mmol) de acetato de metil(trifenilfosforanilideno). Le mezcla de reacción se llevó a la temperatura de reflujo con tolueno durante 90 minutos, después se dejó que la solución alcanzara lentamente la temperatura ambiente y se hidrolizó con 10 ml de agua.

25 Después de la separación de las dos fases, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico ( $\text{NaHCO}_3$ ) y después con una solución saturada de  $\text{NaCl}$ , se secaron sobre sulfato de magnesio ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron.

30 El producto de reacción bruto obtenido se purificó por cromatografía de presión media sobre gel de sílice utilizando como eluyente: ciclohexano/acetato de etilo: 70/30, para obtener 0,216 g de E-3-(2-quinolil)-2-propenoato de metilo.

Rendimiento: 80%.

30 Fórmula Bruta:  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ .

35  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3,85 (s, 3H, OMe); 7,00 (d,  $J = 14,9$  Hz, 1H, H-2'); 7,54 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H, H-6); 7,57 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H, H-3); 7,72 (dd,  $J = 7,2, 8,1$  Hz, 1H, H-7); 7,78 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H, H-5); 7,89 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H, H-1'); 8,10 (d,  $J = 8,5$  Hz, H-8); 8,14 (d,  $J = 8,5$  Hz, H-4).

40  $^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 51,67 (OMe); 120,12 (C-3); 123,01 (C-2'), 127,11 (C-6); 127,33 (C-5); 127,87 (C-10); 129,67 (C-8); 129,83 (C-7); 136,48 (C-4); 144,11 (C-1') 148,06 (C-9); 152,88 (C-2); 166,74 (C-3').

40 MS-ESI: 214 ( $\text{MH}^+$ , 100).

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1740 (C=O); 1725; 1650; 1595; 1560; 1500; 1435; 1345; 1245; 1195; 1155; 975; 825; 755; 715; 620.

### 45 Ejemplo 4

*Preparación de E-3-(2-quinolil)-prop-2-en-1-ol* [quinoleína de fórmula general (I) en la que  $\text{R}_1 = -\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OH}$  y  $\text{R}_2 = \text{H}$ ]

50 En un matraz seco equipado con una barra magnética y entrada de nitrógeno, se disolvieron 0,2 g (0,93 mmol) de E-3-(2-quinolil)-2-propenoato de metilo obtenido como se ha descrito en el ejemplo 3, en 10 ml de tolueno anhidro. La solución se enfrió a  $-78^\circ\text{C}$  y después se añadieron gota a gota 1,87 ml (1,87 mmol) de hidruro de diisobutilaluminio en solución 1 M en tolueno. Después de 2 horas de agitación, se añadieron 5 ml de metanol, después se dejó que la solución alcanzara lentamente la temperatura ambiente y se añadieron 50 ml de acetato de etilo, la hidrólisis continuó durante una noche y después la solución se filtró sobre celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml).

55 Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico ( $\text{NaHCO}_3$ ) y después con una solución saturada de  $\text{NaCl}$ , se secaron sobre sulfato de magnesio ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron.

60 El producto de reacción bruto obtenido se purificó por cromatografía de presión media sobre gel de sílice utilizando como eluyente: ciclohexano/acetato de etilo: 60/40, para obtener 0,085 g de E-3-(2-quinolil)-prop-2-en-1-ol.

Rendimiento: 49%.

65 Fórmula Bruta:  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}$ .

$^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 4,44 (d,  $J = 3,9$  Hz, 2H, H-3'); 6,87 (dt,  $J = 16,8, 4,3$  Hz, 1H, H-2'); 7,01 (d,  $J = 16,3$  Hz, 1H, H-1'); 7,44 (m, 2H); 7,67 (m, 2H); 7,57 (m, 2H).

## ES 2 291 438 T3

$^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 62,60 (C-3'); 118,90; 126,15; 127,21; 127,40; 128,73; 129,73; 130,11; 136,48; 137,21; 147,67; 155,71.

MS-ESI: 208 (M+Na, 12); 186 (MH<sup>+</sup>, 100).

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3145; 2835; 1650; 1615; 1600; 1560, 1505; 1430; 1370; 1315; 1150; 1120; 1095; 965; 930; 840; 810; 770; 745; 635; 605.

### Ejemplo 5

*Preparación de 3-(2-quinolil)-propenal* [quinoleína de fórmula general (I) en la que  $\text{R}_1 = -\text{CH}=\text{CH}-\text{COH}$  y  $\text{R}_2 = \text{H}$ ]

En un matraz seco equipado con una barra magnética y entrada de nitrógeno, se disolvieron 0,2 g (1,27 mmol) de 2-formilquinoleína en 10 ml de tolueno anhidro. A esta solución se le añadieron 0,46 g (1,52 mmol) de (trifenilfosforanilideno)-acetaldehído. La mezcla se llevó a la temperatura de reflujo con tolueno durante 90 minutos, después se dejó que la solución alcanzara lentamente la temperatura ambiente y se hidrolizó con 10 ml de agua. Después de la separación de las dos fases, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml).

Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico ( $\text{NaHCO}_3$ ) y después con una solución saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de magnesio ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron.

El producto de reacción bruto obtenido se purificó por cromatografía de presión media sobre gel de sílice utilizando como eluyente: ciclohexano/acetato de etilo: 75/25, para obtener 0,137 g de 3-(2-quinolil)-propenal.

Rendimiento: 60%.

Fórmula Bruta:  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}$ .

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7,13 (ddd,  $J = 16,2, 7,7, 0,7$  Hz, 1H, H-2'); 7,59 (dd,  $J = 7,0, 7,0$  Hz, 1H, H-6); 7,69 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H, H-3); 7,73 (d,  $J = 16,1$  Hz, 1H, H-1'); 7,76 (dd,  $J = 7,2, 7,5$  Hz, 1H, H-7); 7,84 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H, H-5); 8,12 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H, H-8); 8,22 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H, H-4); 9,86 (dd,  $J = 7,7, 0,7$  Hz, 1H, H-3').

$^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 119,85 (C-3); 127,52 (C-5), 127,78 (C-6); 128,11 (C-10); 129,91 (C-8); 130,22 (C-7); 132,54 (C-2'); 136,84 (C-4); 148,28 (C-9); 151,75 (C-1'); 152,84 (C-2); 193,52 (C-3').

MS-ESI: 184 (MH<sup>+</sup>, 100).

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3050; 1670 (C=O); 1630; 1595; 1555; 1500; 1430; 1290; 1125; 1110; 980; 900; 825; 785; 625; 590.

### Ejemplo 6

*Preparación de (2-quinolil)-etileno* [quinoleína de fórmula general (I) en la que  $\text{R}_1 = -\text{CH}=\text{CH}_2$  y  $\text{R}_2 = \text{H}$ ]

En un matraz seco equipado con una barra magnética y entrada de nitrógeno, se disolvieron 0,8 g (5,51 mmol) de N-óxido de quinoleína en 15 ml de THF anhidro a 20°C. Esta solución se trató con 0,78 ml (6,07 mmol) de cloroformiato de isobutilo; y la suspensión obtenida se enfrió a -78°C. Después, se añadieron gota a gota 11 ml (11 mmol) de una solución 1 M en THF de bromuro de vinilmagnesio. Después de 90 minutos de agitación a -78°C, se dejó que la solución volviera lentamente a la temperatura ambiente (30 minutos) y después se hidrolizó con 15 ml de agua.

Después de la separación de las dos fases, la fase acuosa se extrajo con éter dietílico (5 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, el disolvente se evaporó y el residuo se recuperó con 10 ml de ácido sulfúrico (2 M). La solución ácida se extrajo con diclorometano (2 x 75 ml) y la fase acuosa se llevó a un valor de pH = 9 con la ayuda de una solución saturada de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y después se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 50 ml).

Las fases orgánicas resultantes de la extracción ácida se combinaron, se lavaron con una solución saturada de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y después con una solución saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de magnesio ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron.

Las fases orgánicas resultantes de la extracción básica se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de magnesio ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron.

Los dos productos de reacción brutos se combinaron y se purificaron por cromatografía de presión media sobre gel de sílice utilizando como eluyente: ciclohexano/acetato de etilo: 95/5, para obtener 0,126 g de (2-quinolil)-etileno.

Rendimiento: 82%.

Fórmula Bruta:  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}$ .

## ES 2 291 438 T3

$^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 5,66 (d,  $J = 10,9$  Hz, 1H, H-2'a); 6,27 (d,  $J = 17,7$  Hz, 1H, H-2'b); 7,04 (dd,  $J = 17,7, 11,1$  Hz, 1H, H-1'); 7,49 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H, H-6); 7,60 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H, H-3); 7,69 (dd,  $J = 7,2, 8,1$  Hz, 1H, H-7); 7,77 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H, H-5); 8,06 (d,  $J = 9,8$  Hz, 1H, H-8); 8,11 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, H-4).

5  $^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 118,24 (C-3); 119,66 (C-2'), 126,17 (C-6); 127,11 (C-10); 127,32 (C-5); 129,22 (C-8); 129,46 (C-7); 136,17 (C-4); 137,87 (C-1'); 147,93 (C-9); 155,96 (C-2).

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1615; 1595; 1555; 1505; 1425; 1310; 1140; 1120; 1015; 990; 925; 830; 760; 715; 730; 615.

### 10 Ejemplo 7

*Preparación de E-1-(2-quinol)-buteno* [quinoleína de fórmula general (I) en la que  $R_1 = -\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$  y  $R_2 = \text{H}$ ]

15 En un matraz seco equipado con una barra magnética y entrada de nitrógeno, se pusieron 4,90 g (12,7 mmol) de bromuro de propiltrifenilfosfonio en suspensión en 15 ml de tolueno anhidro a  $0^\circ\text{C}$  y después se añadieron 1,71 g (15,2 mmol) de *tert*-butanolato potásico (tBuOK). Después de 15 minutos de agitación, se añadió una solución a  $0^\circ\text{C}$  que contenía 1 g (6,36 mol) de 2-formilquinoleína en 10 ml de tetrahidrofurano anhidro. Le mezcla de reacción se llevó a la temperatura de reflujo del tolueno durante 90 minutos y después se dejó que la solución alcanzara lentamente la temperatura ambiente y se hidrolizó con 20 ml de agua.

20 Después de la separación de las dos fases, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml).

25 Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico ( $\text{NaHCO}_3$ ) y después con una solución saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de magnesio ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron.

El producto de reacción bruto obtenido se purificó por cromatografía de presión media sobre gel de sílice utilizando como eluyente: ciclohexano/acetato de etilo: 92/8, para obtener 0,674 g de E-1-(2-quinolil)-buteno.

30 Rendimiento: 58%.

Fórmula Bruta:  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}$ .

35  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,17 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H, H-4'); 2,36 (dq,  $J = 7,5, 6,3, 1,5$  Hz, 1H, H-3'); 6,72 (dt,  $J = 15,9, 1,5$  Hz, 1H, H-1'); 6,88 (dd,  $J = 15,9, 6,3$  Hz, 1H, H-2'); 7,45 (ddd,  $J = 6,9, 6,9, 1,2$  Hz, 1H, H-6); 7,52 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H, H-3); 7,66 (ddd,  $J = 6,9, 6,9, 1,5$  Hz, 1H, H-7); 7,74 (dd,  $J = 8,01, 1,3$  Hz, 1H, H-5); 8,03 (dd,  $J = 9,4$  Hz, 1H, H-8); 8,06 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H, H-4).

40  $^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )- $\delta$  ppm: 12,90 (C-4'); 25,80 (C-3'); 118,46 (C-3); 125,54 (C-6); 126,90 (C-10); 127,18 (C-5); 128,88 (C-8); 129,21 (C-7); 129,92 (C-1'); 135,84 (C-4); 139,00 (C-2'); 147,87 (C-9); 156,30 (C-2).

MS-ESI: 184 ( $\text{MH}^+$ , 100).

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2965; 1650; 1615; 1595; 1555; 1505; 1460; 1425; 1315; 1115; 965; 855; 815; 750; 620.

### 45 Ejemplo 8

*Preparación de E-1-bromo-2-(2-quinolil)-eteno* [quinoleína de fórmula general (I) en la que  $R_1 = -\text{CH}=\text{CH}-\text{Br}$  y  $R_2 = \text{H}$ ]

50 En un matraz seco equipado con una barra magnética y entrada de nitrógeno, se disolvieron 0,2 g ( $6,38 \times 10^{-4}$  mol) de 1,1-dibromo-2-(2-quinolil)eteno obtenido a partir de 2-formilquinoleína, tetrabromocarbono ( $\text{CBr}_4$ ), trifenilfosfina ( $\text{PPh}_3$ ) (Ramirez y col., *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, 84: 1745) y 11,28 mg ( $3,19 \times 10^{-5}$  mol, 5% en moles) de triacétilacetato de hierro ( $\text{Fe}(\text{acac})_3$ ) en 3 ml de THF anhidro y 3 ml de N-metilpirrolidinona (NMP) anhidra a  $-10^\circ\text{C}$ . A esta solución se le añadieron gota a gota 0,39 ml ( $7,02 \times 10^{-4}$  mol) de una solución 1,8 M de bromuro de isopropilmagnesio en THF. Después de 30 minutos de agitación, la reacción se hidrolizó con 10 ml de agua y se dejó que la solución volviera a la temperatura ambiente. Después, las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico (3 x 30 ml).

60 Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico ( $\text{NaHCO}_3$ ) y después con una solución saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de magnesio ( $\text{MgSO}_4$ ) se filtraron y se concentraron.

El producto de reacción bruto obtenido se purificó por cromatografía de presión media sobre gel de sílice utilizando como eluyente: hexano/acetato de etilo: 92/8, para obtener 0,125 g de E-1-bromo-2-(2-quinolil)-eteno.

65 Rendimiento: 84%.

Fórmula Bruta:  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{NBr}$

## ES 2 291 438 T3

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7,36 (d,  $J = 8,37$  Hz, 1H); 7,37 (d,  $J = 15,9$  Hz, 1H); 7,50 (d,  $J = 13,7$  Hz, 1H); 7,52 (t,  $J = 3,55$  Hz, 1H); 7,70 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H); 7,76 (d,  $J = 8,11$  Hz, 1H); 8,04 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H); 8,10 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 114,14 (C-2'); 119,24 (C-3); 126,51 (C-6); 126,75 (C-5); 127,51 (C-10); 129,35 (C-8); 129,97 (C-7); 136,71 (C-4); 137,53 (C-1'); 147,06 (C-9); 154 (C-2).

MS-ESI: 236 ( $\text{MH}^+$ , 100); 234 ( $\text{MH}^+$ , 78).

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3055; 1605; 1590; 1550; 1500; 1425; 1305; 1140; 1115; 935; 835; 800; 775; 745; 620; 575.

### II - Actividad biológica *in vitro* de las quinoleínas sustituidas

La actividad biológica antiprotozoos de las quinoleínas sustituidas se ha demostrado en:

- amastigotos de *Leishmania amazonensis* (referencia OMS: MPRO/BR/1972/M1841), de *Leishmania donovani* (MHOM/ET/67/L82) y de *Leishmania infantum* (MHOM/MA(BE)67 y IPZ229/1/89);



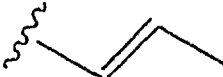
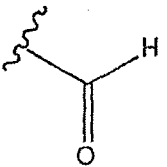
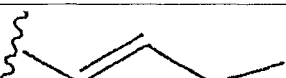

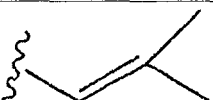
- amastigotos de *Trypanosoma cruzi* (cepa Tulahuen) y formas circulantes de *Trypanosoma brucei* (cepa S427).

Su actividad antirretroviral, a su vez se ha demostrado en células CEM4fx infectadas por el clon molecular pLN4-3 del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1).

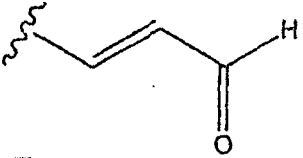
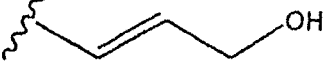
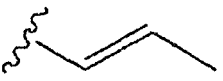
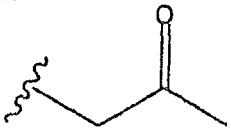
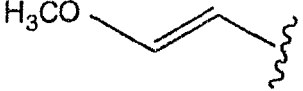
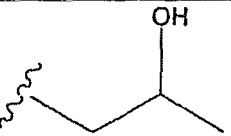
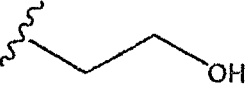
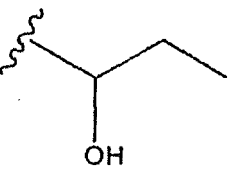
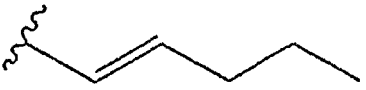
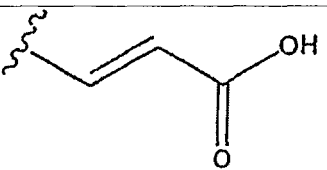
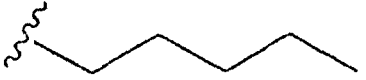
#### 1) Quinoleínas sustituidas ensayadas

Las quinoleínas sustituidas cuya actividad biológica se ha ensayado se representan en la Tabla I a continuación.

TABLA I

Número	Peso molecular	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
1	153		H
2	155		H
4	169	H	
5	171		CH <sub>3</sub> en la posición 6
6	183		H
7	183		CH <sub>3</sub> en la posición 6
8	183		H

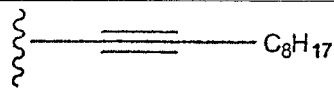
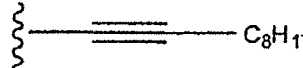
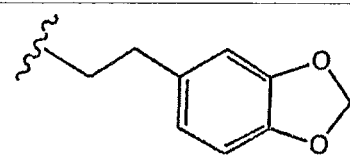
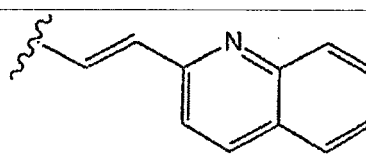
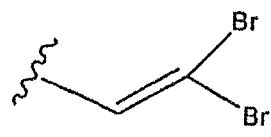

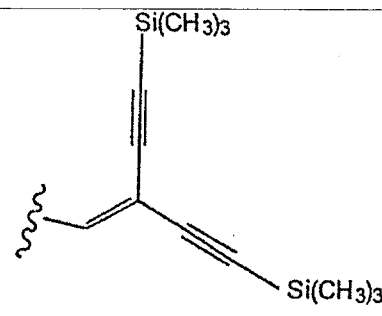
ES 2 291 438 T3

Número	Peso molecular	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
5 9	183		H
10 10	185		H
15 11	185		OH en la posición 8
20 13	185		H
25 14	185	H	 en la posición 6
30 15	187		H
35 16	187		H
40 17	187		H
45 18	197		H
50 19	199		H
55 20	199		H
60 65			

ES 2 291 438 T3

Número	Peso molecular	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
21	201		H
22	203		OH en la posición 8
23	213		H
24	213		H
25	225		H
26	225		H
27	227		CH <sub>3</sub> en la posición 6
28	231,9		H
29	233,9		H
30	239		H
31	251,9		H

ES 2 291 438 T3

Número	Peso molecular	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
32	265		H
33	265	H	 en la posición 3
34	277		H
35	282		H
36	313		H
37	332	H	 en la posición 6
38	345		H

2) Protocolos experimentales

a) Ensayos realizados en los amastigotos de *Leishmania amazonensis*

La cepa de *Leishmania amazonensis* se mantiene mediante pasos sucesivos en ratones “nude” (nu/nu). Los amastigotos se aíslan a partir de las lesiones desarrolladas a nivel de las almohadillas plantares y se purifican de acuerdo con el procedimiento descrito por Antoine y col. (Parasitology, 1989, 99: 1).

## ES 2 291 438 T3

Los macrófagos, que servirán de células hospedadoras para las leishmanias, se obtienen después de la multiplicación y diferenciación de precursores medulares de ratones BALB/c. Este cultivo se realiza en presencia del sobrenadante de una línea condicionada de fibroblastos L-929 fuente del “*Macrófago Colony Stimulating Factor*”. Después de 5 días de cultivo en soporte hidrófobo, los macrófagos adherentes se recuperan y después se reparten en placas de 96 pocillos de fondo plano para cultivo celular a razón de  $4 \cdot 10^4$  macrófagos por pocillo. A continuación los macrófagos se infectan con amastigotos purificados (4 parásitos por macrófago) y se incuban a 34°C durante 24 horas para permitir el desarrollo de las vacuolas parasitóforas y la multiplicación de los parásitos. En estas condiciones, más del 95% de los macrófagos se infectan.

Las soluciones de las quinoleínas sustituidas a ensayar se preparan en DMSO antes de añadirlas, a diferentes concentraciones, a los cultivos de macrófagos infectados. Se han utilizado diluciones seriadas en base 2 a partir de 100 mg/ml hasta 6 ng/ml y la concentración final en DMSO, que es en todos los casos del 0,1%, se ha mostrado no tóxica frente a los macrófagos.

La determinación de la actividad leishmanicida de las quinoleínas se realiza 30 horas después de la adición de las soluciones de quinoleínas sustituidas. Se basa en la disminución más o menos acusada, incluso completa, por un lado, del tamaño de las vacuolas parasitóforas y, por otro lado, del número de amastigotos intracelulares vivos. De este modo se determina, para cada quinoleína sustituida ensayada, la concentración que inhibe el 100% de los parásitos ( $IC_{100}$ ).

### b) Ensayos sobre amastigotos de *Leishmania donovani* y *Leishmania infantum*

Las cepas *Leishmania donovani* y *Leishmania infantum* se mantienen mediante pasos sucesivos en hámsteres dorados. Los amastigotos se aíslan a partir de bazos de los hámsteres infectados, y se ponen en contacto con macrófagos purificados.

Veinticuatro horas después de la inyección intraperitoneal de una solución de almidón al 2% a ratones Balb/c, los macrófagos peritoneales de estos ratones se recogen, se lavan en PBS de Dulbecco y después se reparten en cámaras de cultivo Labtek® a razón de  $4 \cdot 10^4$  células por 100 ml por pocillo en medio RPMI-1640 suplementado con SVF al 10% y antibióticos. Después de 24 horas a 37°C en atmósfera húmeda (5% de  $CO_2$ ) los macrófagos se ponen en contacto con amastigotos purificados (3 parásitos por macrófago) en un volumen final de 200 ml durante 4 horas. A continuación se retira el medio para eliminar los parásitos extracelulares y se sustituye con 100 ml de medio recién preparado.

Veinticuatro horas después del comienzo de la infección, se añaden las soluciones de quinoleínas sustituidas preparadas como se describe en el párrafo a) anteriormente y la actividad leishmanicida se determina al cabo de 48 horas por recuento del número de parásitos que siguen vivos en las células fijadas y teñidas con Giemsa. De este modo se determina, para cada quinoleína sustituida ensayada, la concentración que inhibe el 50% de los parásitos ( $IC_{50}$ ).

### c) Ensayos sobre amastigotos de *Trypanosoma cruzi*

Se recogen macrófagos peritoneales de ratones Balb/c, se lavan en PBS-Dulbecco y después se reparten en placas de 96 pocillos a razón de  $3 \cdot 10^4$  células por 100 ml y por pocillo en medio RPMI-1640 suplementado con SVF al 10% y antibióticos.

Después de 24 horas a 37°C, se añaden  $10^5$  tripomastigotos con diluciones seriadas en base 2 de las diferentes quinoleínas sustituidas. Los cultivos se incuban a continuación a 37°C durante 4 días en atmósfera húmeda (5% de  $CO_2$ -aire 95%). Después de fijación, después de la tinción con Giemsa, la actividad antiparasítica se evalúa mediante el recuento de los tripomastigotos extracelulares y de los amastigotos intracelulares. De este modo se determina, para cada quinoleína sustituida ensayada, la concentración que inhibe el 50% de los parásitos ( $IC_{50}$ ).

### d) Ensayos en formas circulantes de *Trypanosoma brucei*

Las formas circulantes de *Trypanosoma brucei* se cultivan en medio MEM (medio mínimo esencial; GIBCO-BRL, N° 072-1100) con adición de sales de Earle y suplementado con 1 mg/ml de glucosa, 2,2 mg/ml de  $NaHCO_3$ , HEPES 10 mM, piruvato de sodio 2 mM, 2-mercaptoetanol 0,2 mM, hipoxantina 0,1 mM y 15% de suero de caballo inactivado.

Los cultivos se mantienen a 37°C en placas de 24 pocillos en atmósfera húmeda (5% de  $CO_2$ -95% de aire) y los pasos se realizan cada 2 o 3 días a una densidad de  $10^3$  a  $10^5$  tripomastigotos por ml. La actividad de las quinoleínas sustituidas se ensaya por triplicado en placas de 96 pocillos en las que  $10^3$  parásitos procedentes de una fase de crecimiento exponencial se reparten por pocillo, en presencia de las diferentes soluciones de quinoleínas sustituidas en un volumen final de 200 ml. Después de 48 horas de cultivo, la actividad tripanocida se evalúa mediante recuento en la cámara de Neubauer del número de parásitos vivos por pocillo. De este modo se determina, para cada quinoleína sustituida ensayada, la concentración que inhibe el 50% de los parásitos ( $IC_{50}$ ).

## ES 2 291 438 T3

### e) Ensayos sobre la replicación del VIH-1

Se infectan células CEM4fx *de novo* con el clon molecular pLN4-3 del VIH-1 y se tratan simultáneamente con las quinoleínas sustituidas a ensayar previamente disueltas en DMSO. El virus se multiplica durante tres días, después se detecta la presencia de viriones infecciosos en el sobrenadante de cultivo (medio RPMI) re infectando células llamadas P4 que poseen un gen informador que se expresa cuando son infectadas por el virus. La carga viral se cuantifica después de 72 horas de cultivo por dos métodos: estimación de la carga viral por infección de células HeLa-βgal CD<sub>4</sub><sup>+</sup> y la determinación de la cantidad de proteína viral p24 por un ensayo ELISA.

Por otro lado, la citotoxicidad de las quinoleínas frente a las células hospedadoras se mide mediante un ensayo de biotransformación del MTT [bromuro de 3-(4,(-dimetilazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio)]. Todos los ensayos se realizan por triplicado.

### 3) Resultados

Los resultados obtenidos con las quinoleínas sustituidas, representadas por los N° 1, 2, 4, 6 a 11, 13 a 20, 23 a 34, 37 y 38 en la Tabla I, se presentan en la Tabla II a continuación en lo que se refiere a su actividad sobre los amastigotos de *Leishmania amazonensis*, de *Leishmania donovani* y de *Leishmania infantum*, así como su citotoxicidad frente a macrófagos.

TABLA II

Quinoleínas	<i>L. amazonensis</i> CI <sub>100</sub> (μg/ml)	Citotoxicidad en los macrófagos (μg/ml)	<i>L. donovani</i> CI <sub>50</sub> (μg/ml)	<i>L. infantum</i> (IPZ229/1/89) CI <sub>50</sub> (μg/ml)	<i>L. infantum</i> (MHOM/MA (BE) 67) CI <sub>50</sub> (μM)
1	0,78125	6,25			>32
2	3,12	6,25	1,2-2,8	1,3	>32
4	25	25			
5					32
6	6,25	25			
7	12,5	25			
8	12,5	12,5			
9	0,781	1,56			
10	1,56	6,25			3

ES 2 291 438 T3

Quinoleínas	<i>L. amazonensis</i> CI <sub>100</sub> (µg/ml)	Citotoxicidad en los macrófagos (µg/ml)	<i>L. donovani</i> CI <sub>50</sub> (µg/ml)	<i>L. infantum</i> (IPZ229/1/89) CI <sub>50</sub> (µg/ml)	<i>L. infantum</i> (MHOM/MA (BE) 67) CI <sub>50</sub> (µM)
11	50	50			14
13	25	25			
14	25	100			
16	10-20				
17					16
18	12,5	50			>32
19	12,5	12,5			
20	>50	> 100			16
23	12,5	50	3,3-30	0,4-2,2	26
24	10-25				
25	12,5	25			16
26	12,5	1,56	1,7	10,9	10
27	50				10
28	12,5	12,5			>32
29	0,78125	3,12			2
30	12,5	25			>32
31	25	25			
32	12,5	12,5			
33	10-25				
34	50	25			2
35					10
37	50-25			0,3-5,8	17
38	25	25			

Se considera que un compuesto presenta una actividad interesante sobre los amastigotos de *Leishmania amazonensis* cuando presenta una CI<sub>100</sub> inferior o igual a 25 mg/ml. Por otro lado, se considera que presenta una actividad interesante sobre los amastigotos de *Leishmania donovani* y *infantum* cuando presenta una CI<sub>50</sub> inferior o igual a 12,5 mg/ml.

Los resultados obtenidos con las quinoleínas sustituidas, representadas por los N° 2, 6, 9 a 11, 13, 15, 17, 18, 20 a 23, 25, 28, 29 y 34 a 37 en la Tabla I, se presentan en la Tabla III a continuación en lo que se refiere a su actividad sobre los amastigotos de *Trypanosoma cruzi* y las formas circulantes de *Trypanosoma brucei*.

ES 2 291 438 T3

TABLA III

Quinoleínas	<i>T. cruzi</i> (amastigotos) CI <sub>50</sub> (μM)	<i>T. brucei</i> CI <sub>50</sub> (μM)
1	8	
2	12	13
5	>32	
6	>32	17
9	5	19
10	4	>32
11	19	>32
13	>32	10
15	>32	16
17	>32	3
18	>32	16
20	19	13
21	>32	14
22	16	16
23	15	16
25	11	4
26	8	
27	25	
28	>32	5
29	<0,5	1
30	26	
34	15	13
35	>32	24
36	21	4
37	>32	13

Se considera que un compuesto presenta una actividad interesante sobre los amastigotos de *Trypanosoma cruzi* cuando presenta una CI<sub>50</sub> inferior o igual a 20 mM. Por otro lado, se considera que presenta una actividad interesante sobre las formas circulantes de *Trypanosoma brucei* cuando presenta una CI<sub>50</sub> inferior o igual a 5 mM.

Los resultados obtenidos con las quinoleínas sustituidas, representadas por los N° 9, 20 y 26 en la Tabla I, se presentan en la Tabla IV a continuación en lo que se refiere a su citotoxicidad frente a células CEM4fx y su actividad sobre la replicación del VIH-1 en estas células.

## ES 2 291 438 T3

TABLA IV

	Quinoleínas	Citotoxicidad $CI_{50}$ ( $\mu$ M)	Actividad antirretroviral $CI_{50}$ ( $\mu$ M)
5	9	2	0,6
10	20	9	2
	26	3	0,9

15 Como muestran las Tablas II y III, la actividad antiprotozoos de las quinoleínas sustituidas varía, en la mayoría de los casos, en función de las especificidades de los parásitos, incluso de las cepas, sobre las que se ensayan. De este modo, por ejemplo, la quinoleína representada por el N° 23 presenta una actividad marcada sobre *Leishmania amazonensis*, *Leishmania donovani* y sobre la cepa IPZ229/1/89 de *Leishmania infantum*, mientras que su actividad se muestra mucho menos interesante sobre la cepa MHOM/MA(BE)67 de *Leishmania infantum*, así como sobre  
20 *Trypanosoma cruzi* y *Trypanosoma brucei*.

Análogamente, la quinoleína sustituida representada por el N° 25 muestra una actividad interesante sobre *Leishmania amazonensis*, *Trypanosoma cruzi* y *Trypanosoma brucei*, mientras que parece menos activa sobre *Leishmania infantum*.

25 Además, el especialista en la técnica seleccionará, en función de los parásitos responsables de la co-infección que desee tratar, la quinoleína sustituida que le parezca más apropiada. También podrá asociar dos o más quinoleínas sustituidas diferentes para optimizar la respuesta terapéutica o para ensanchar es espectro de acción terapéutica.

### 30 II- Actividad biológica in vivo de las quinoleínas sustituidas

#### a) Ensayos realizados sobre animales de laboratorio infectados con leishmaniosis cutánea (*Leishmania amazonensis*)

##### 35 1/ Animales de laboratorio

Los animales de experimentación son ratones Balb/c de 18-24 g machos o hembras de aproximadamente 6-8 semanas de edad, criados a continuación para la reproducción en el animalario del Instituto de Investigaciones de Ciencias de la Salud (IICS), Asuncion, Paraguay. Se emplean hámsteres dorados (*Mesocricetus auratus*) para el mantenimiento de las cepas y como reservas de parásitos *L. amazonensis*.

##### 2/ Parásitos

45 Los ratones Balb/c se infectan con parásitos en fase amastigoto de *Leishmania amazonensis* de la cepa de referencia IFLA/BR/67/PH8 por vía subcutánea a nivel de la almohadilla ventral de la pata trasera derecha, quedando la pata izquierda como control. La cantidad de amastigotos inoculada es de  $2 \times 10^6$  amastigotos en 50 ml de solución salina fosfatada (PBS) para *L. amazonensis*.

##### 50 3/ Tratamiento de la leishmaniosis cutánea

Los tratamientos comienzan una vez que la infección está bien establecida, es decir en general 5 a 6 semanas después de la inoculación de los amastigotos de *L. amazonensis*. El medicamento de referencia seleccionado es Glucantime® o antimoniato de meglumina de Aventis (Francia).

Los tratamientos se realizan de la siguiente manera (8 ratones por grupo):

60 - se administra Glucantime® por vía subcutánea a la concentración de 100 mg/kg o 28 mg de Sb<sup>v</sup>/kg a razón de una inyección diaria durante 15 días.

- las quinoleínas se administran por vía oral a 25 mg/kg/día durante 15 días, en dos veces, por la mañana y al mediodía,

65 Las quinoleínas o el antimoniato de N-metil glucamina (Glucantime®) se disuelven en una gota de Tween 80 complementada con solución salina fosfatada para obtener la concentración deseada, a continuación se administran 50 ml de la solución obtenida. Los ratones de control no tratados reciben 50 ml de una solución de Tween 80 con PBS.

## ES 2 291 438 T3

### 4/ Parámetros estudiados

Medición de la lesión: Los diámetros de las lesiones de la pata infectada y de la pata de control se miden con ayuda de un micrómetro graduado a 1/10 mm una vez por semana durante el transcurso del experimento. Las primeras mediciones comienzan 48 horas antes de la inoculación de los parásitos. El cálculo de la diferencia de las dos mediciones da el grosor de la lesión.

Numeración de las formas amastigotos en la lesión: Después de la interrupción de los tratamientos, los animales se sacrifican, después las lesiones se recogen en una placa de Petri, se pesan, se cortan en pedazos y se trituran con ayuda de un triturador de Potter de 10 ml con 5 ml de medio de cultivo RPMI (Rosewall Park Medecine Institute, USA, Gibco). Los 5 ml de puré obtenidos se centrifugan dos veces. La capa que contiene los amastigotos se somete a un recuento del número de parásitos con ayuda de una cámara de Neubauer. Se realizan cinco enumeraciones sobre cada capa de amastigotos. El número de formas de amastigotos se determina con ayuda de la fórmula de Stauber que tiene en cuenta el peso de la lesión:

$$A/N \times P \times \text{coeficiente de la cámara de Neubauer}$$

A = número de amastigotos, N = número de núcleos P = peso de la lesión

Los resultados se expresan mediante el cálculo de la media aritmética de los diámetros de las lesiones medidos una vez por semana, y al final del protocolo después del sacrificio de los ratones, de los pesos de las lesiones y del número de amastigotos. Se emplea un ensayo de Student (ensayo-t) para el análisis estadístico de todos los datos. La comparación se realiza entre grupos "de control" con un grupo "de tratamiento" por parejas. La obtención de un valor de  $P < 0,05$  se considera estadísticamente significativa.

La figura 1 ilustra el efecto de los tratamientos con Glucantime (28 mg de Sb<sup>v</sup>/kg/día) administrado por vía subcutánea, E-1-(2-quinolil)-buteno (6) y E-3-(2-quinolil)-2-propenato de metilo (23) administrados por vía oral a 25 mg/kg/día durante 15 días en ratones Balb/c infectados ( $n = 8$ ) con *L. amazonensis*

La tabla V resume el efecto de los tratamientos con Glucantime, E-1-(2-quinolil)-buteno (6) y E-3-(2-quinolil)-2-propenato de metilo (23) sobre ratones Balb/c infectados ( $n = 8$ ) con *L. amazonensis*

TABLA V

Compuesto	Vía de administración	Peso de las lesiones (g) (media ± desviación típica)	% reducción del número de parásitos en la lesión	Media del número de parásitos en la lesión por gramo
Controles sin tratamiento		0,06160,038	-	$2,5 \times 10^7$
Antimoniato de meglumina	subcutánea	0,01260,010	-97 % *	$7,2 \times 10^5$
E-1-(2-quinolil)-buteno (6)	oral	0,10160,100	-73 %	$6,9 \times 10^6$
E-3-(2-quinolil)-2-propenato de metilo (23)	oral	0,05960,010	- 88 % **	$3,1 \times 10^6$

Ensayo de Student:

\* $P = 0,02$ , \*\*  $P = 0,05$  (frente a grupo no tratado)

## ES 2 291 438 T3

### b) Ensayos realizados en animales de laboratorio infectados con leishmaniosis visceral (*Leishmania infantum*)

#### 1/ Animales de laboratorio y parásitos

5 Los animales de experimentación son ratones Balb/c de 18-24 g machos o hembras de aproximadamente 6-8 semanas de edad criados en el animalario del Instituto de Investigaciones de Ciencias de la Salud, Asunción (Paraguay). Los ratones Balb/c se infectan con parásitos en fase promastigoto de *Leishmania infantum* (Referencia: MHOM/FR/91/LEM2259V), una cepa aislada de un paciente portador de SIDA. Esta cepa se mantiene en el medio de cultivo Schneider's drosophila (Gibco, USA) suplementado con suero fetal bovino al 20%. Los promastigotos infecciosos se  
10 cultivan durante 7 días y después se cuentan. A continuación se infecta cada ratón por vía intravenosa con 0,2 ml de medio de cultivo que contenía  $10^7$  promastigotos.

#### 2/ Tratamiento de la leishmaniosis visceral

15 Los ratones infectados se reparten al azar en varios grupos de 8 ratones, después se tratan una semana después de la infección parasítica de la siguiente manera:

20 - se administra Glucantime® por vía subcutánea a 100 mg/kg/día o 28 mg de Sb<sup>v</sup>/kg/día a razón de una inyección diaria durante 10 días .

- las quinoleínas se administran por vía oral a 25 mg/kg/día durante 10 días, repartidas en dos veces, por la mañana y al mediodía.

25 Las quinoleínas o el antimonio de N-metil glucamina (Glucantime®) se disuelven en una gota de Tween 80 suplementada con una solución salina fosfatada (PBS) para obtener la concentración deseada, se administran 50 ml de la solución obtenida. Los ratones de control no tratados reciben 50 ml de una solución de Tween 80 con PBS.

#### 30 3/ Parámetros estudiados

Numeración de las formas amastigotos en el hígado y el bazo.

35 Después de la interrupción de los tratamientos y del sacrificio de los animales, las vísceras, hígado y bazo, se pesan y se recogen en una placa de Petri. Con cada órgano se procede a varias deposiciones en una lámina de vidrio desinfectadas que, se fijan y después se tiñen con la técnica de May-Grünwald-Giemsa, que permite determinar el número de formas amastigoto para 500 células con núcleo. A continuación, los órganos se cortan en pedazos y se trituran con ayuda de un triturado de Potter de 10 ml con 5ml de medio de cultivo RPMI. Los 5 ml de puré obtenidos se centrifugan dos veces. La capa que contiene los amastigotos se somete a un recuento del número de parásitos con ayuda  
40 de una cámara de Neubauer. Se realizan cinco enumeraciones sobre cada capa de amastigotos. El número de formas amastigoto se determina con ayuda de la fórmula de Stauber que tienen en cuenta el peso del órgano recuperado:

$$A/N \times P \times \text{coeficiente de la cámara de Neubauer}$$

45 A = número de amastigotos, N = número de núcleos P = peso de la lesión

Se emplea un ensayo de Student (ensayo-t) para el análisis estadístico de todos los datos. La comparación se realiza entre grupo "de control" con un grupo "de tratamiento" por parejas. La obtención de un valor de  $P < 0,05$  se considera estadísticamente significativa. Los resultados se expresan en la tabla VI.

La tabla VI ilustra la eficacia de 3-(2-quinolil)-propenal (9), de 1-(2-quinolil)-acetileno (1), de E-3-(2-que-nolil)-2-propenoato de metilo (23) y de Glucantime sobre ratones Balb/c ( $n = 8$ ) infectados con *Leishmania infantum*.

55

60

65

# ES 2 291 438 T3

TABLA VI

Tratamiento	Peso del hígado (g)	Número de parásitos en el hígado por gramo	% de reducción del número de parásitos en el hígado	Peso del bazo (g)	Número de parásitos en el bazo por gramo	% de reducción del número de parásitos en el bazo
Sin tratamiento	0,93	$4,5 \times 10^7$		0,10	$4,2 \times 10^6$	
Glucantime	1,10	$1,6 \times 10^{7a}$	- 65,3	0,11	$4,4 \times 10^6$	+ 6,0
3-(2-quinolil)-propenal (9)	0,93	$3,8 \times 10^{6a, e}$	- 91,6	0,11	$2,2 \times 10^6 b$	-47,6
1-(2-quinolil)-acetileno (1)	0,97	$1,8 \times 10^{7c}$	- 60,0	0,11	$2,2 \times 10^6 b$	- 47,6
E-3-(2-quinolil)-2propenoato de metilo (23)	1,01	$1,8 \times 10^{7d}$	- 60,0	0,10	$1,5 \times 10^6$ <i>c, f</i>	- 64,3

Ensayo de Student:

<sup>a</sup>  $P = 0,02$  (frente a grupo infectado sin tratamiento) <sup>b</sup>  $P = 0,01$  (frente a grupo infectado sin tratamiento) <sup>c</sup>  $P = 0,03$  (frente a grupo infectado sin tratamiento) <sup>d</sup>  $P = 0,04$  (frente a grupo infectado sin tratamiento) <sup>e</sup>  $P = 0,002$  (frente a grupo tratado con Glucantime) <sup>f</sup>  $P = 0,03$  (frente a grupo tratado con Glucantime)

### Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias citadas por el solicitante únicamente es para comodidad del lector. Dicha lista no forma parte del documento de patente Europea. Aunque se ha tenido gran cuidado en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO rechaza toda responsabilidad a este respecto.

### Documentos de patentes citados en la descripción

- WO9307125 A
- WO 9845269 A

### Bibliografía no relativa a patentes citada en la descripción

- OMS *Weekly Epidemiol. Rec.*, 1977, vol. 72, 49-54
- WOLDAY *et al. Parasitology Today*, 1999, vol. 15, 182-187
- BERNIER *et al. J. Virol.*, 1995, vol. 69, 7282-7275
- WODAY *et al. Scand J. Infect. Dis.*, 1998, vol. 30, 29-34

## ES 2 291 438 T3

- *Journal of Medical Chemistry*, 2000, vol. 43, 1533-1540
- **WEBB**. *Tetrahedron Lett.*, 1985, vol. 26, 3191-3194
- 5 • **FAKHFAKH et al.** *Tetrahedron Lett.*, 2001, vol. 42, 3847-3850
- **FAKHFAKH et al.** *J. Organomet. Chem.*, 2001, vol. 624, 131-135
- 10 • **ANTOINE et al.** *Parasitology*, 1989, vol. 99, 1

10

15

20

25

30

35

40

45

50

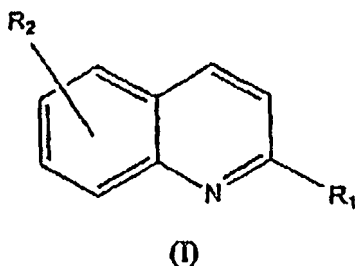
55

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Utilización de al menos una quinoleína de acuerdo con la fórmula general (I):



en la que:

- R<sub>1</sub> representa:

- un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>15</sub>, un grupo alqueno de C<sub>2</sub> a C<sub>15</sub>, un grupo alquino de C<sub>2</sub> a C<sub>15</sub>, un grupo formilo o un grupo heteroarilo, estando este último opcionalmente sustituido con uno o varios grupos hidroxilo; o bien
- un grupo alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>15</sub> o alqueno de C<sub>2</sub> a C<sub>7</sub> que tiene al menos un sustituyente seleccionado entre oxígeno, halógeno y los grupos hidroxilo, formilo, carboxilo, ariloxycarbonilo, alquiloxy-carbonilo de C<sub>2</sub> a C<sub>8</sub>, alquenoxy-carbonilo de C<sub>3</sub> a C<sub>9</sub>, nitrilo, amina, alcoxi de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub>, fenoxi, cicloalquilo de C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>, arilo, heteroarilo, heteroariloxi, arilsulfona, alquilsulfona de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub>, tioalquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub> y aminoalquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub>; o bien
- un grupo alquino de C<sub>2</sub> a C<sub>7</sub> que tiene al menos un sustituyente seleccionado entre oxígeno, halógeno y los grupos hidroxilo, formilo, carboxilo, ariloxycarbonilo, alquiloxy-carbonilo de C<sub>2</sub> a C<sub>8</sub>, alquenoxy-carbonilo de C<sub>3</sub> a C<sub>9</sub>, nitrilo, arilo, heteroarilo, arilsulfona, alquilsulfona de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub>, tioalquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub> y aminoalquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub>; o bien
- un grupo alqueno o alquino de C<sub>2</sub> a C<sub>15</sub> sustituido con al menos un grupo trialquilsililo de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub>; mientras que

- R<sub>2</sub>, que puede estar en la posición 3, 6 u 8 del anillo de quinoleína, representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo hidroxilo, formilo, carboxilo, alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub>, amina, alquilamida C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alqueno de C<sub>2</sub> a C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido con uno o varios grupos alcoxi de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub> o incluso un grupo alquino de C<sub>2</sub> a C<sub>10</sub>, estando este último opcionalmente sustituido con un grupo heteroarilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con la condición, sin embargo, de que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> no sean los dos un átomo de hidrógeno, para la preparación de un medicamento para tratar co-infecciones por protozoos y retrovirus.

2. Utilización de acuerdo con la reivindicación 1, en la que R<sub>1</sub> es distinto de un átomo de hidrógeno.

3. Utilización de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que R<sub>1</sub> representa un grupo alqueno o alquino con o sin sustituyentes.

4. Utilización de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que:

- R<sub>1</sub> representa:

- un grupo alqueno o alquino de C<sub>2</sub> a C<sub>15</sub>; o bien
- un grupo alqueno de C<sub>2</sub> a C<sub>7</sub> que tiene al menos un sustituyente seleccionado entre oxígeno, halógeno y los grupos hidroxilo, formilo, carboxilo, alquiloxy-carbonilo de C<sub>2</sub> a C<sub>8</sub>, nitrilo, amina, alcoxi de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub>, fenoxi, cicloalquilo de C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>, arilo, heteroarilo, heteroariloxi, arilsulfona, alquilsulfona de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub>, tioalquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub>, aminoalquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub> y trialquilsililo, en particular trimetilsililo; o bien
- un grupo alquino de C<sub>2</sub> a C<sub>7</sub> que tiene al menos un sustituyente seleccionado entre oxígeno, halógeno y los grupos hidroxilo, formilo, carboxilo, alquiloxy-carbonilo de C<sub>2</sub> a C<sub>8</sub>, nitrilo, arilo, heteroarilo, arilsulfona, alquilsulfona de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub>, tioalquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub>, aminoalquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub> y trialquilsililo, en particular trimetilsililo; mientras que

## ES 2 291 438 T3

- R<sub>2</sub> represente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub>.

5 5. Utilización de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que R<sub>1</sub> representa un grupo alquenoilo o alquinoilo de C<sub>2</sub> a C<sub>7</sub> sustituido con varios átomos de halógeno, particularmente cloro, bromo o flúor.

6. Utilización de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el medicamento está destinado al tratamiento de una coinfección inducida por uno o varios protozoos que pertenecen a los géneros *Leishmania*, *Trypanosoma*, *Plasmodium*, *Toxoplasma*, *Pneumocystis* y *Schistosoma* y por un retrovirus del tipo VIH o HTLV-1.

10 7. Utilización de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el medicamento está destinado al tratamiento de una coinfección de *Leishmania*/HIV.

8. Quinoleína según la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque:

15 - si R<sub>1</sub> representa un grupo alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub>, un grupo alquenoilo de C<sub>2</sub> a C<sub>7</sub> o un grupo alquenoilo de C<sub>2</sub> a C<sub>7</sub> que tiene al menos un sustituyente seleccionado entre los grupos arilo, entonces R<sub>2</sub>, que puede estar en la posición 3, 6 u 8 del anillo de quinoleína, representa un grupo alquenoilo de C<sub>3</sub> a C<sub>7</sub> sustituido con uno o varios grupos alcoxi de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub> o un grupo alquinoilo de C<sub>2</sub> a C<sub>10</sub> sustituido con un grupo heteroarilo;

20 - si R<sub>1</sub> representa un grupo alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub> que tiene al menos un sustituyente seleccionado entre los grupos hidroxilo, amina, alcoxi de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> y aminoalquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> o R<sub>1</sub> representa un grupo alquenoilo de C<sub>2</sub> a C<sub>7</sub> que tiene al menos un sustituyente seleccionado entre los grupos hidroxilo, amina, alcoxi de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> y aminoalquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, entonces R<sub>2</sub>, que puede estar en la posición 3, 6 u 8 del anillo de quinoleína, representa un grupo alquenoilo de C<sub>3</sub> a C<sub>7</sub> sustituido con uno o varios grupos alcoxi de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub> o un grupo alquinoilo de C<sub>2</sub> a C<sub>10</sub>, estando este último opcionalmente sustituido con un grupo heteroarilo;

- si R<sub>1</sub> representa:

30 ○ un grupo metilo o etilo que tiene al menos un sustituyente seleccionado entre los halógenos;

entonces R<sub>2</sub>, que puede estar en la posición 3, 6 u 8 del anillo de quinoleína, representa un grupo alcoxi de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub>, amina, alquilamida C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alquenoilo de C<sub>2</sub> a C<sub>7</sub> sustituido con uno o varios grupos alcoxi de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub> o incluso un grupo alquinoilo de C<sub>2</sub> a C<sub>10</sub>, sustituido con un grupo heteroarilo;

35 - si R<sub>1</sub> representa:

un radical 2-piridilo

40 entonces R<sub>2</sub>, que puede estar en la posición 3, 6 u 8 del anillo de quinoleína, representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, formilo, carboxilo, alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub>, amina, alquilamida C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alquenoilo de C<sub>2</sub> a C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido con uno o varios grupos alcoxi de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub> o incluso un grupo alquinoilo de C<sub>2</sub> a C<sub>10</sub>, estando este último opcionalmente sustituido con un grupo heteroarilo;

45 - si R<sub>1</sub> representa:

○ un grupo alquilo de C<sub>8</sub> a C<sub>15</sub>, que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre los grupos arilo; o bien

50 ○ un grupo alquenoilo de C<sub>8</sub> a C<sub>15</sub>, un grupo alquenoilo de C<sub>2</sub> a C<sub>7</sub> que tiene al menos un sustituyente seleccionado entre arilsulfona; o bien

55 ○ un grupo alquinoilo de C<sub>2</sub> a C<sub>15</sub>, un grupo alquinoilo de C<sub>2</sub> a C<sub>7</sub> que tiene al menos un sustituyente seleccionado entre los grupos arilo y arilsulfona;

entonces R<sub>2</sub>, que puede estar en la posición 3, 6 u 8 del anillo de quinoleína, representa un grupo seleccionado entre un alcoxi de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub>, una amina, un alquilamida C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, un alquenoilo de C<sub>2</sub> a C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido con uno o varios grupos alcoxi de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub> o incluso un grupo alquinoilo de C<sub>2</sub> a C<sub>10</sub> sustituido con un grupo heteroarilo;

60 - si R<sub>1</sub> representa:

○ un átomo de hidrógeno, un grupo formilo, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o varios grupos hidroxilo, con la excepción del radical 2-piridilo; o bien

65 ○ un grupo alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>15</sub> que tiene al menos un sustituyente seleccionado entre oxígeno y los grupos formilo, carboxilo, ariloxicarbonilo, alquiloxicarbonilo de C<sub>2</sub> a C<sub>8</sub>, alquenoiloxicarbonilo de C<sub>3</sub> a C<sub>9</sub>, nitrilo, fenoxi, cicloalquilo de C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>, heteroariloxi, arilsulfona, alquilsulfona de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub> y tioalquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub>, un

## ES 2 291 438 T3

grupo alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub> que tiene al menos un sustituyente seleccionado entre los grupos alcoxi de C<sub>5</sub> a C<sub>7</sub> y aminoalquilo de C<sub>5</sub> a C<sub>7</sub>, un grupo alquilo de C<sub>3</sub> a C<sub>15</sub> que tiene al menos un sustituyente seleccionado entre los halógenos, un grupo alquilo de C<sub>6</sub> a C<sub>15</sub> sustituido con al menos un grupo heteroarilo, un grupo alquilo de C<sub>8</sub> a C<sub>15</sub> que tiene al menos un sustituyente seleccionado entre los grupos hidroxilo, amina, alcoxi de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub> y aminoalquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub>; o bien

○ un grupo alqueno de C<sub>2</sub> a C<sub>7</sub> que tiene al menos un sustituyente seleccionado entre oxígeno, halógeno y los grupos carboxilo, ariloxycarbonilo, alquiloxicarbonilo de C<sub>2</sub> a C<sub>8</sub>, alquenoiloxycarbonilo de C<sub>3</sub> a C<sub>9</sub>, nitrilo, fenoxi, cicloalquilo de C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>, heteroariloxi, alquilsulfona de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub>, tioalquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub> y aminoalquilo de C<sub>5</sub> a C<sub>7</sub>; un grupo alqueno de C<sub>3</sub> a C<sub>7</sub> sustituido con un grupo heteroarilo; o bien

○ un grupo alquino de C<sub>2</sub> a C<sub>7</sub> que tiene al menos un sustituyente seleccionado entre oxígeno, halógeno y los grupos hidroxilo, formilo, carboxilo, ariloxycarbonilo, alquiloxicarbonilo de C<sub>2</sub> a C<sub>8</sub>, alquenoiloxycarbonilo de C<sub>3</sub> a C<sub>9</sub>, nitrilo, heteroarilo, alquilsulfona de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub>, tioalquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub> y aminoalquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub>; o bien incluso

○ un grupo alqueno o alquino de C<sub>2</sub> a C<sub>15</sub> sustituido con al menos un grupo trialquilsililo de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub>;

entonces R<sub>2</sub>, que puede estar en la posición 3, 6 u 8 del anillo de quinoleína, representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo hidroxilo, formilo, carboxilo, alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub>, amina, alquilamida C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alqueno de C<sub>2</sub> a C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido con uno o varios grupos alcoxi de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub> o incluso un grupo alquino de C<sub>2</sub> a C<sub>10</sub>, estando este último opcionalmente sustituido con un grupo heteroarilo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con la condición, sin embargo, de que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> no sean los dos un átomo de hidrógeno, para la utilización como medicamentos.

9. Quinoleína de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizada** porque R<sub>1</sub> representa un grupo alqueno o alquino con o sin sustituyentes.

10. Quinoleína de acuerdo con la reivindicación 8 o la reivindicación 9, **caracterizada** porque:

- si R<sub>1</sub> representa un grupo alqueno de C<sub>2</sub> a C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido con uno o varios grupos elegidos entre los grupos hidroxilo, amina, arilo, alcoxi de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> y aminoalquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, entonces R<sub>2</sub> representa un grupo alqueno de C<sub>3</sub> a C<sub>7</sub> sustituido con uno o varios grupos alcoxi de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub> o un grupo alquino de C<sub>2</sub> a C<sub>10</sub>, estando este último opcionalmente sustituido con un grupo heteroarilo;

- si R<sub>1</sub> representa:

○ un grupo alqueno de C<sub>2</sub> a C<sub>7</sub> que tiene al menos un sustituyente seleccionado entre oxígeno, halógeno y los grupos carboxilo, alquiloxicarbonilo de C<sub>2</sub> a C<sub>8</sub>, nitrilo, fenoxi, cicloalquilo de C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>, heteroariloxi, alquilsulfona de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub>, tioalquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub>, alcoxi de C<sub>5</sub> a C<sub>7</sub> y aminoalquilo de C<sub>5</sub> a C<sub>7</sub>; un grupo alqueno de C<sub>3</sub> a C<sub>7</sub> sustituido con un grupo heteroarilo; o bien

○ un grupo alquino de C<sub>2</sub> a C<sub>7</sub> que tiene al menos un sustituyente seleccionado entre oxígeno, halógeno y los grupos hidroxilo, formilo, carboxilo, alquiloxicarbonilo de C<sub>2</sub> a C<sub>8</sub>, nitrilo, heteroarilo, alquilsulfona de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub>, tioalquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub> y aminoalquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub>; o bien incluso

○ un grupo alqueno o alquino de C<sub>2</sub> a C<sub>15</sub> sustituido con al menos un grupo trialquilsililo de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub>;

entonces R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub>.

11. Quinoleína de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, **caracterizada** porque R<sub>1</sub> representa un grupo alqueno o alquino de C<sub>2</sub> a C<sub>7</sub> sustituido con varios átomos de halógeno, en particular cloro, bromo o flúor.

12. Quinoleína, **caracterizada** porque responde a la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en la que:

- si R<sub>1</sub> representa un grupo ciclopropil-hidroximetilo, 4-cloro-but-3-en-1-in-1-ilo, hept-1-en-1-ilo, 2-bromo-eteno, 2-bromo-etino, 2-bromo-2-fluoro-eteno, 4-metilcarboxilato-but-1,3-dien-1-ilo, dec-1-in-1-ilo, 2-(2-quinoleil)-eteno, 2-(trimetilsilil-etinil)-4-trimetilsilil-but-1-en-3-in-1-ilo, entonces R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno;

- si R<sub>1</sub> representa un grupo prop-1-en-1-ilo, entonces R<sub>2</sub> representa un grupo metilo en la posición 6 o

un grupo hidroxilo en la posición 8 del anillo de quinoleína;

- si R<sub>1</sub> representa un grupo 2-hidroxipropilo, entonces R<sub>2</sub> representa un grupo hidroxilo en la posición 8 del anillo de quinoleína;

## ES 2 291 438 T3

- si además  $R_1$  representa un grupo 2-metilcarboxilato-etenilo, entonces  $R_2$  representa un grupo metilo en la posición 6 del anillo de quinoleína.

5 13. Composición farmacéutica, **caracterizada** porque contiene, como principio activo, al menos una quinoleína de acuerdo con la reivindicación 12.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

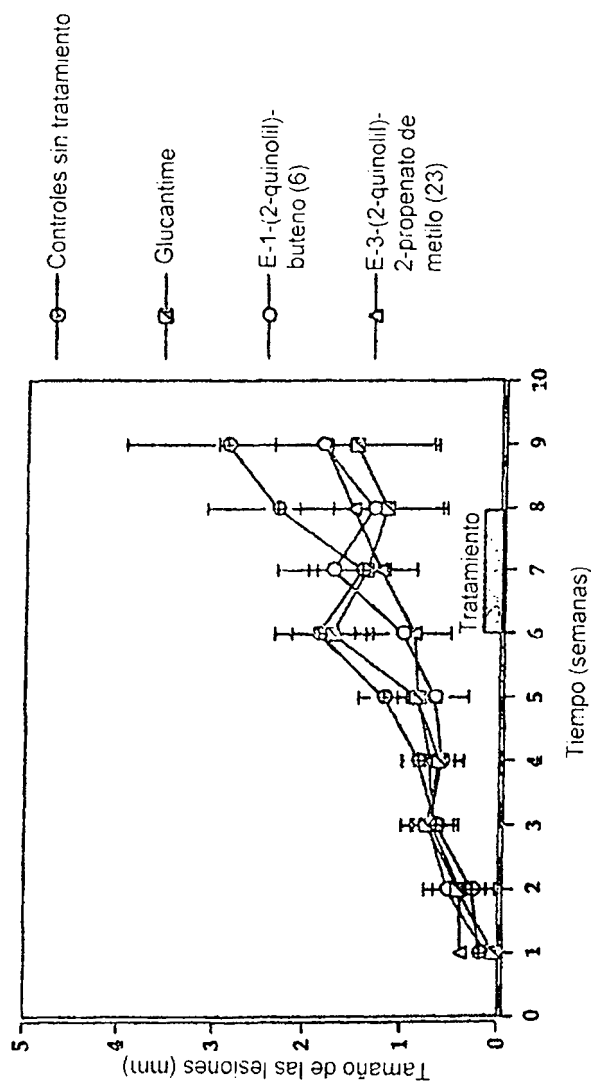


Figura 1