



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 319 201**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
C07F 1/12 (2006.01)
C07F 15/00 (2006.01)
C07F 9/60 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 33/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04791711 .7**
96 Fecha de presentación : **18.10.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1675855**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.07.2006**

54 Título: **Quinolizidinil- y quinolizidinilalquil-derivados de 4-amino-quinolina con actividad antipalúdica.**

30 Prioridad: **21.10.2003 IT MI03A2044**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.05.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.05.2009

73 Titular/es: **Need Pharmaceuticals S.R.L.**
Via Ariberto 17
20123 Milano, IT

72 Inventor/es: **Sparatore, Anna;**
Taramelli, D.;
Basilico, N.;
Parapini, S.;
Sparatore, F.;
Boido, Vito y
Canu Boido, C.

74 Agente: **Torner Lasalle, Elisabet**

ES 2 319 201 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

Quinolizidinil- y quinolizidinilalquil-derivados de 4-amino-quinolina con actividad antipalúdica.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos antipalúdicos, en particular a derivados de 4-amino-quinolina.

10 **Antecedentes de la invención**

El paludismo es una enfermedad infecciosa provocada por protozoos del género *Plasmodium*. En los seres humanos, se provoca por cuatro especies de parásitos diferentes: *Plasmodium vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* y *P. falciparum*, el más virulento y el único letal. El paludismo se considera, junto con la tuberculosis y el SIDA, una de las enfermedades más graves y difundidas en el mundo.

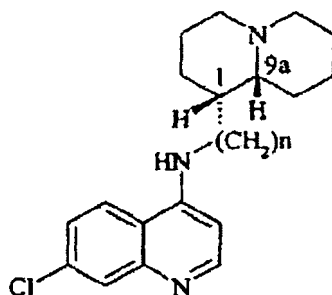
15 Actualmente, pocos fármacos antipalúdicos están disponibles debido tanto a la difusión mundial de cepas resistentes a fármacos de *P. falciparum* como al escaso número de compuestos desarrollados en los últimos 25 años (solamente 4 agentes antipalúdicos de aproximadamente 1400 fármacos registrados en el mundo) (Olliaro P & Taylor WRJ, J. Exp. Biol., 206, 3753, 2003).

20 La resistencia de *P. falciparum* a fármacos del tipo quinolina, tales como cloroquina, y antifolatos, tales como sulfadoxina/pirimetamina, es ubicua y se han desarrollado varias cepas resistentes a múltiples fármacos. Por tanto existe una necesidad urgente de fármacos antipalúdicos que sean eficaces, baratos y fáciles de usar en zonas endémicas, tales como África subsahariana.

25 Las estrategias dirigidas a lograr este objetivo incluyen: 1) optimización de terapia combinada con los fármacos antipalúdicos disponibles en asociación con derivados de artemisina (los únicos medicamentos todavía activos frente a los que no se observa resistencia); 2) desarrollo de análogos de compuestos conocidos; 3) identificación de nuevas sustancias sintéticas o naturales (Rosenthal PJ, J. Exp. Biol. 2003, 206, 3735).

30 La identificación y el estudio de compuestos que pertenecen a la clase de 4-aminoquinolina, tales como cloroquina, [7-cloro-4-(4-dietilamino-1-metilbutilamino)quinolina], es un enfoque todavía válido, debido a su eficacia, baja toxicidad y bajo coste. Sin embargo, existe la necesidad de análogos de cloroquina que también sean eficaces frente a cepas resistentes a cloroquina de *P. falciparum*.

35 Entre los análogos de 4-aminoquinolina de cloroquina sintetizados hasta ahora, existen algunos derivados cuya cadena de dialquilaminoalquilamino en la posición 4 del núcleo de quinolina está modificada. En particular, Studi Sassaresi, 57 (1979) páginas 811-816 y Bollettino Chimico Farmaceutico (junio de 1989, vol. 128, páginas 212-215) informan de los siguientes compuestos:



55 en los que, n es 1, 2 ó 3,

en forma de enantiómeros puros, en los que los átomos de hidrógeno en las posiciones 1 y 9a del núcleo de quinolizidinilo están en la conformación cis.

60 A pesar de las hipótesis de los autores, la actividad antipalúdica reivindicada de estos compuestos no se ha demostrado.

Descripción detallada de la invención

65 Se ha encontrado ahora que los quinolizidinil- y ω -(quinolizidinil-1-il)alquil-derivados de 4-amino-quinolina tienen actividad antipalúdica y son activos también frente a cepas de *P. falciparum* resistentes a cloroquina.

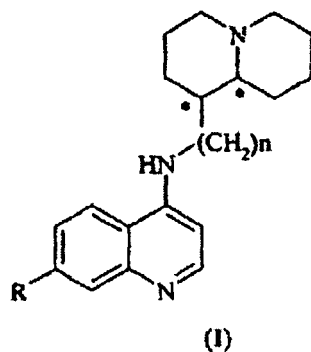
ES 2 319 201 T3

La presente invención se refiere al uso de compuestos de fórmula general (I)

5

10

15



20 en la que:

R se selecciona de cloro, bromo y trifluorometilo; y

n es un número entero de desde 0 hasta 3;

25

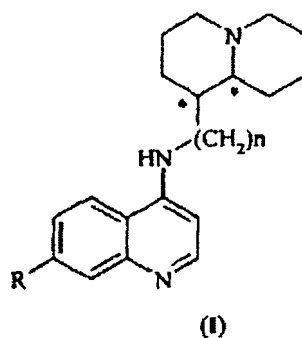
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para la preparación de medicamentos para el tratamiento del paludismo.

Un objeto adicional de la invención son los compuestos de fórmula general (I)

30

35

40



45

en la que:

R se selecciona de cloro, bromo y trifluorometilo; y

50

n es un número entero de desde 0 hasta 3;

con la condición que, cuando R es cloro y n es 1, 2 ó 3, los átomos de hidrógeno en las posiciones 1 y 9a del núcleo de quinolizidinilo están en la conformación trans;

55

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

A menos que se indique lo contrario, la expresión “compuestos de fórmula (I)” comprende también todos los estereoisómeros posibles.

60

La expresión “sales farmacéuticamente aceptables” comprende sales de los compuestos de fórmula (I) con ácidos fisiológicamente compatibles, tales como ácido clorhídrico, fosfórico, sulfúrico, tartárico y cítrico, así como otros ácidos usados comúnmente en la técnica farmacéutica.

65

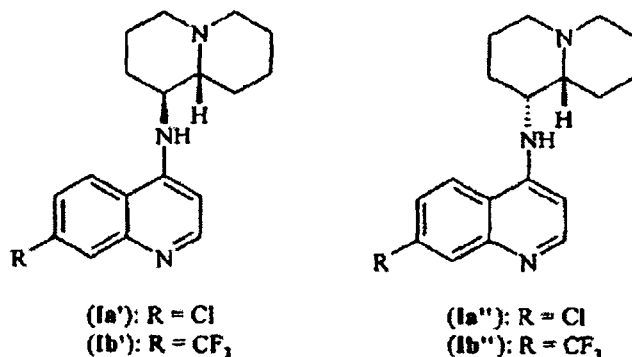
ES 2 319 201 T3

En particular, se prefieren los siguientes compuestos, o bien como enantiómeros individuales o bien en mezcla con los antípodas ópticos correspondientes:

5

10

15



20

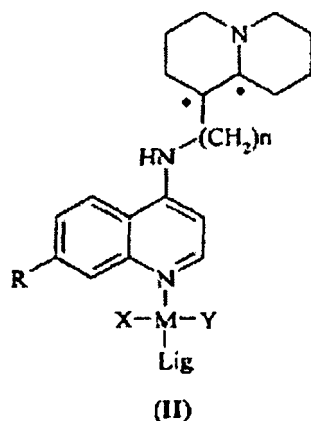
La invención comprende también los complejos de fórmula general (II)

25

30

35

40



45

en la que:

R se selecciona de cloro, bromo y trifluorometilo;

50

n es un número entero de desde 0 hasta 3;

M es un metal seleccionado de oro, rodio y rutenio;

Lig es un ligando seleccionado de:

55

PR'₃, en el que R' es fenilo o alquilo C₂-C₄, cuando M es oro; ciclooctadieno, cuando M es rodio;

otra molécula de fórmula (I) cuando M es rutenio;

60

X es PF₆⁻ cuando M es oro y Cl⁻ cuando M es rodio o rutenio;

Y no está presente cuando M es oro o rodio y es cloro cuando M es rutenio.

Se prefiere particularmente el complejo (IIa), en el que:

65

R es cloro;

n es 1;

ES 2 319 201 T3

M es oro;

Lig es trifenilfosfina;

X es PF_6^- ;

e Y no está presente.

Se conocen los compuestos de fórmula (I) en la que R es cloro, n es un número entero de desde 1 hasta 3 y los átomos de hidrógeno en las posiciones 1 y 9a están en la conformación cis, y pueden prepararse mediante la reacción entre ω -(quinolizidinil-1 α -il)alquilaminas adecuadas y 4,7-dicloroquinolina, tal como se describe en Bollettino Chimico Farmaceutico, 128 (1989), páginas 212-215.

De manera análoga, pueden prepararse compuestos de fórmula (I) con la misma configuración estérica, en la que R es bromo o trifluorometilo y n es un número entero de desde 1 hasta 3, a partir de las 4-cloro-quinolinas 7-sustituidas correspondientes.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R es cloro, bromo o trifluorometilo, n es un número entero de desde 1 hasta 3 y los átomos de hidrógeno en las posiciones 1 y 9a están en la configuración trans, pueden prepararse de la misma manera partiendo de las ω -(quinolizidinil-1 β -il)alquilaminas correspondientes.

Tal como para las quinolizidinilalquilaminas, se preparó (-)lupinilamina (n = 1) según Sparatore, F. *et al.*, Farmaco, Ed. Sci., 24 (1969) 587-621, mientras que se prepararon 2-(quinolizidinil-1' α -il)etilamina (n = 2) y 3-(quinolizidinil-1' α -il)propilamina (n = 3) tal como se describe por Boido, V. *et al.*, Farmaco, Ed. Sci., 34 (1979) 673-687. En todos los casos, se usó l-lupinina (extraída de semillas de *Lupinus luteus* o *Lupinus hispanicus*) como material de partida.

A partir de lupinina racémica y epi-lupinina, obtenidas mediante síntesis (por ejemplo según A. Sparatore *et al.*, Farmaco, 44 (1989) 1193-1203) se obtienen todos los compuestos mencionados anteriormente en la forma racémica.

La preparación de quinolizidinilalquilaminas epiméricas se lleva a cabo de un modo similar partiendo de d-epi-lupinina, que a su vez puede obtenerse a partir de l-lupinina mediante el tratamiento con NaH en xileno caliente (véase, por ejemplo Iusco, G. *et al.*, Farmaco, 51 (1996) 159-174).

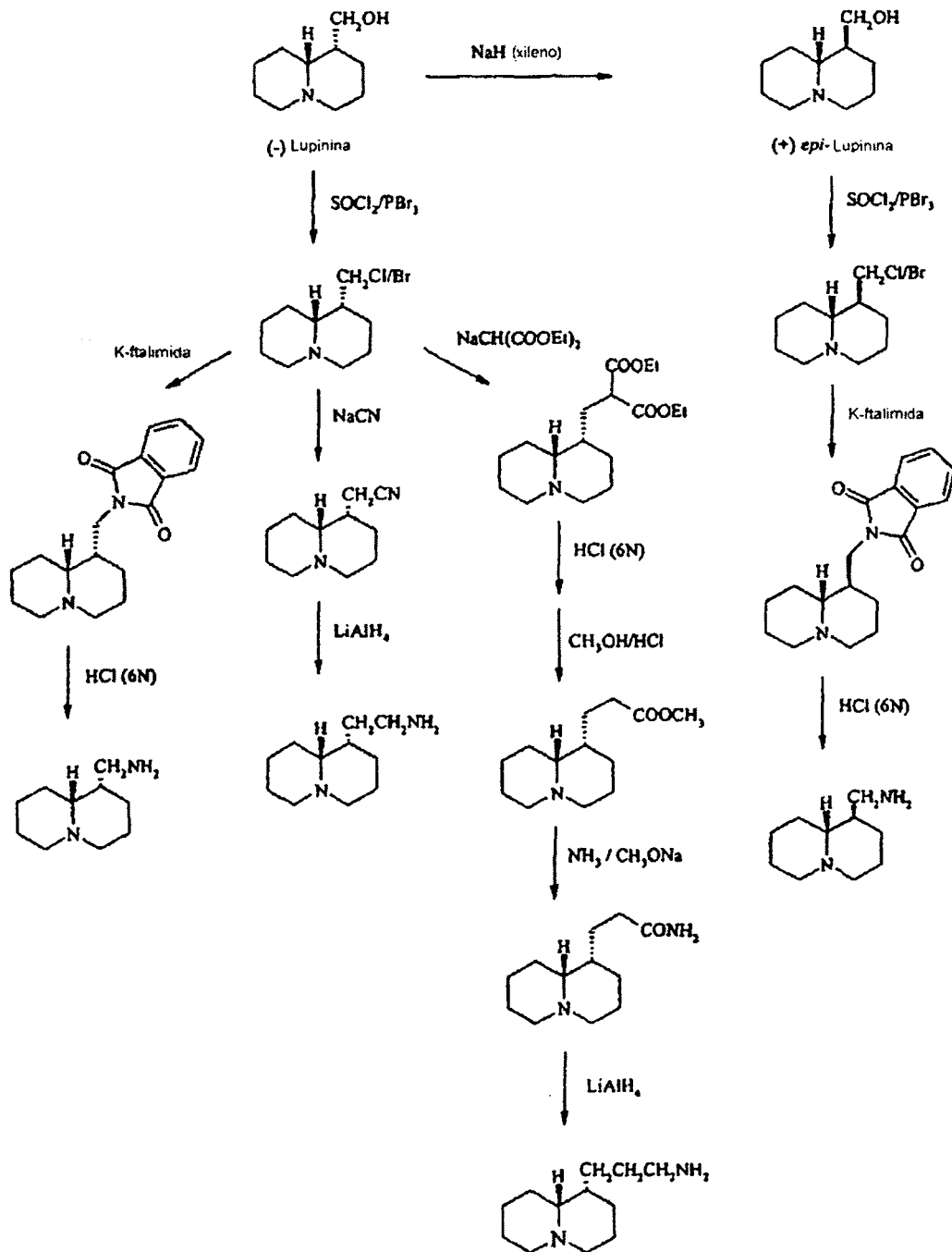
(Esquema pasa a página siguiente)

ES 2 319 201 T3

La preparación de algunas quinolizidinilaminas se ilustra en el esquema 1.

Esquema 1

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



ES 2 319 201 T3

Tal como para los compuestos en los que n es 0, se sintetizó completamente 1-quinolizidinilamina, tal como se muestra en el esquema 2.

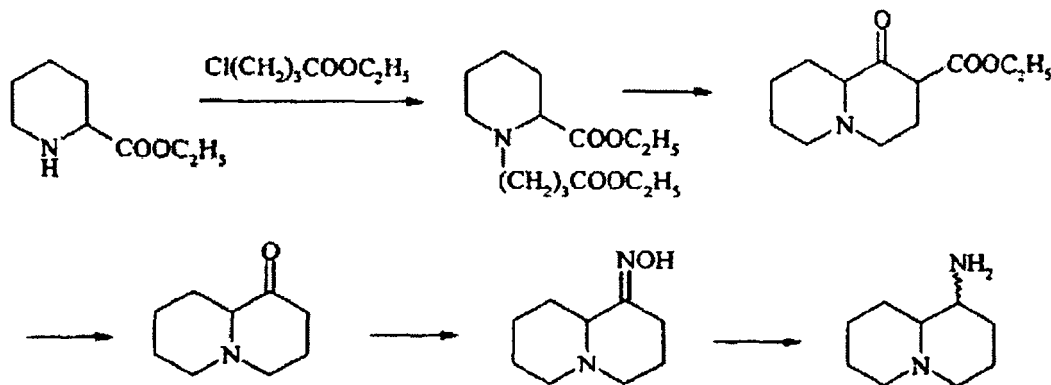
Esquema 2

5

10

15

20



25

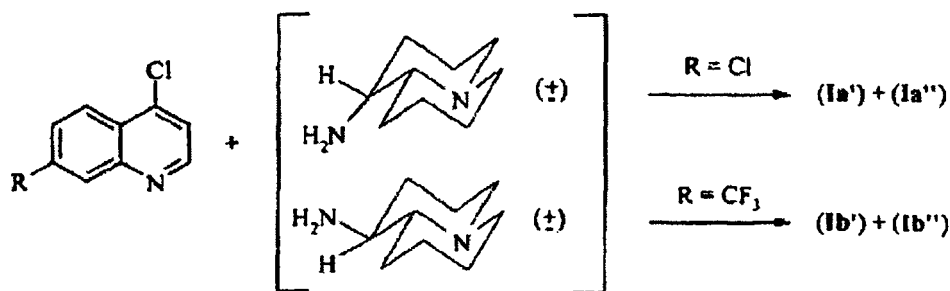
Se alquila el éster de pipercolina con el éster γ -clorobutírico (Clemo, G.R., *et al.*, J. Chem. Soc. (1931) 437-442 y W.A. Reckow, *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 74 (1952) 4960-4962), se somete a una condensación de Dieckmann seguida por hidrólisis descarboxilativa, que conduce a 1-quinolizidinona (nor-lupinona). Entonces se convierte la cetona en oxima, que finalmente se reduce a 1-quinolizidinilamina (Hadley, M.S. *et al.*, J. Med. Chem. 28, (1985) 1843-1847). Se obtiene una mezcla de diastereómeros que, mediante reacción con una 4-cloro-quinolina 7-sustituida apropiada, proporciona los compuestos (I) correspondientes, siempre en forma de una mezcla diastereoisomérica, que se somete a separación cromatográfica (esquema 3).

30

Esquema 3

35

40



45

Los complejos de fórmula (II) pueden prepararse según el método descrito por Navarro, M. *et al.*, J. Med. Chem. 40 (1997) 1937-1939 para la síntesis del complejo oro-cloroquina y Sanchez-Delgado, R. A. *et al.*, J. Med. Chem. 39 (1996) 1095-1099 para la síntesis de los complejos rodio-cloroquina y rutenio-cloroquina.

50

55

60

Los compuestos de la invención se sometieron a prueba *in vitro* en cepas sensibles a cloroquina y resistentes a cloroquina de *P. falciparum*. Se observaron valores de CI_{50} que oscilaban desde 15 hasta 30 nM en las cepas de *P. falciparum* sensibles a cloroquina; estos valores son comparables a los observados con cloroquina (CI_{50} sensible a cloroquina = $27,8 \pm 9$ nM). De manera sorprendente, también se observaron valores de CI_{50} que oscilaban desde 18 hasta 39 nM (significativamente diferentes de los de cloroquina (CI_{50} resistente a cloroquina = 150 - 300 nM)), en las cepas de *P. falciparum* resistentes a cloroquina, con un aumento de 10-20 veces en la actividad en comparación con cloroquina, dependiendo de los compuestos y las cepas sometidos a prueba. Tal como se muestra en la figura, los compuestos (Ia') y (Ia'') demostraron ser 6-8 veces más activos que la cloroquina en la cepa W2 (resistente a cloroquina), con valores de CI_{50} medios que oscilaban desde 10 hasta 25 nM. En particular, la figura muestra el efecto antipalúdico de diferentes dosis de los compuestos (Ia') y (Ia'') sobre la cepa W2 de *P. falciparum*, en comparación con las mismas dosis de cloroquina (CQ). Se evaluó el crecimiento de los parásitos con un ensayo colorimétrico para pLDH a las 72 horas.

65

Los compuestos de la invención también demostraron ser eficaces *in vivo*, tras administración intraperitoneal y oral en el modelo experimental de paludismo murino inducido con *P. berghei*: la eficacia era comparable a la de la cloroquina. Además, la toxicidad de los compuestos frente a las células de mamífero es baja (CI_{50} = 15.000-18.000 nM). Por tanto, también son objeto de la presente invención composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de fórmula (I), sales o complejos de los mismos, en mezcla con excipientes y/o vehículos adecuados. Las composiciones

ES 2 319 201 T3

serán adecuadas para administración por vía oral o parenteral y se prepararán, por ejemplo, según las técnicas y los métodos descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII Ed. Mack Pub., N.Y., EE.UU. Los compuestos de fórmula (I) y (II) estarán contenidos en dosis que oscilan desde 1 hasta 1000 mg.

5 A continuación en el presente documento se ilustrará la invención en más detalle por medio de algunos ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1

10

Síntesis de 4-(quinolizidinilalquil)amino-quinolina

Se calienta una mezcla de 4,7-dicloro-quinolina o 7-bromo-4-cloroquinolina o 4-cloro-7-trifluorometil-quinolina (8 mmoles), quinolizidinilalquilamina (8 mmoles) y fenol (5 g) durante 4 horas a 180°C con agitación magnética, usando un condensador de reflujo con una trampa de KOH.

15

Tras enfriar, se ajusta la mezcla a pH fuertemente básico con NaOH y se extrae tres veces con éter. Se lava la disolución de éter con NaOH 2 N, entonces con agua y finalmente se extrae dos veces con ácido acético al 5%. Entonces se alcaliniza la disolución acética con NH₃ 2 N y se extrae con éter.

20

Tras la evaporación del disolvente, se obtiene un residuo cristalino que se lava con algo de éter anhidro y se recrystaliza en una mezcla de diclorometano-dietil éter o una mezcla de etanol-éter.

Se evaporan las aguas madres y se purifica el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de CH₂Cl₂/MeOH 98:2-93:7.

25

Ejemplo 2

Síntesis de 4-(quinolizidinil)amino-7-cloroquinolinas

30

Se calienta una mezcla de 4,7-dicloroquinolina (9,44 mmoles), 1-quinolizidinilamina (9,44 mmoles, mezcla diastereomérica) y 6 g de fenol durante 4 horas a 180°C con agitación magnética, usando un condensador de reflujo con una trampa de KOH.

Tras el enfriamiento, se ajusta la mezcla a pH fuertemente básico con NaOH y se extrae cuatro veces con éter. Se lava la disolución de éter con NaOH 2 N, entonces con agua y finalmente se extrae dos veces con ácido acético al 5%. Entonces se alcaliniza la disolución acética con NH₃ 2 N y se extrae con éter.

35

Tras la evaporación del disolvente se obtiene un residuo sólido, que se somete a cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de CH₂Cl₂/MeOH 99:1-92:8.

40

Mediante la evaporación de las fracciones eluidas con CH₂Cl₂/CH₃OH al 1-2% y el lavado del residuo con éter, se obtiene un compuesto con un punto de fusión de 168-169,2°C (Ia''), mientras que mediante la evaporación de las fracciones eluidas con CH₂Cl₂/MeOH al 3-8% y el lavado del residuo con éter se obtiene un compuesto con un punto de fusión de 235-238°C (grados) (Ia').

45

Ejemplo 3

Síntesis del compuesto (IIa)

50

Se añaden 200 mg (0,4 mmoles) de cloruro de trifenilfosfina y oro disuelto a reflujo en 20 ml de acetonitrilo a 148,8 mg (0,8 mmoles) de hexafluorofosfato de potasio (KPF₆) y se continúa el calentamiento durante 30 minutos.

Se añaden 266,7 mg (0,81 mmoles) de 4-[(quinolizidinilmetil)amino]-7-cloroquinolina, se somete a reflujo la mezcla bajo nitrógeno durante 48 horas, entonces se deja enfriar; se separa por filtración el precipitado resultante (172 mg).

55

Se concentra el filtrado, se le añade etil éter (algunas gotas) y se almacena en la nevera. Se filtra el sólido separado y se lava con éter anhidro/acetonitrilo (1:3). Se concentra la disolución de nuevo, se trata con éter y se almacena de nuevo en la nevera.

60

Se lleva a cabo este procedimiento varias veces, cada una separando por filtración el precipitado. Finalmente, se evapora la disolución hasta sequedad y el residuo, es decir, el compuesto de fórmula (IIa), se lava y se seca. Rendimiento: 200 mg.

65

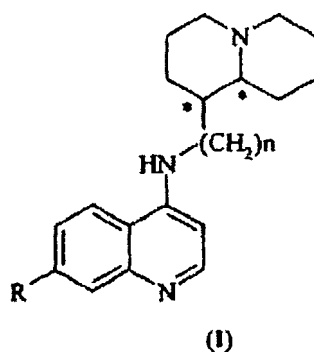
REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general (I)

5

10

15



20 en la que:

R se selecciona de cloro, bromo y trifluorometilo; y

n es un número entero de desde 0 hasta 3;

25

con la condición de que, cuando R es cloro y n es 1, 2 y 3, los átomos de hidrógeno en las posiciones 1 y 9a del núcleo de quinolizidinilo están en la conformación trans;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30

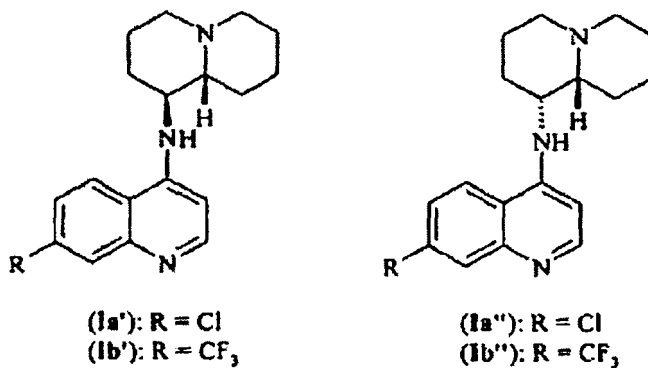
2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R se selecciona de cloro, bromo y trifluorometilo y n es 0.

3. Compuesto según la reivindicación 2, seleccionado de:

35

40

45



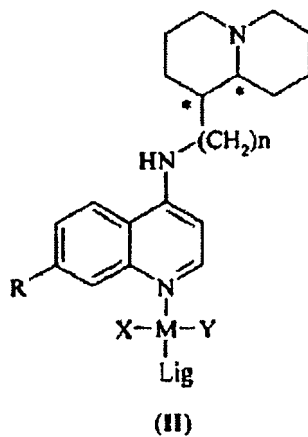
50

4. Complejos de fórmula general (II)

55

60

65



ES 2 319 201 T3

en la que:

R se selecciona de cloro, bromo y trifluorometilo;

5 n es un número entero de desde 0 hasta 3;

M es un metal seleccionado de oro, rodio y rutenio;

Lig es un ligando seleccionado de:

10 PR'_3 , en el que R' se selecciona de fenilo o alquilo C₂-C₄, cuando M es oro;

ciclooctadieno, cuando M es rodio;

15 otra molécula de fórmula (I) cuando M es rutenio;

X es PF_6^- cuando M es oro y Cl^- cuando M es rodio o rutenio;

Y no está presente cuando M es oro o rodio y es cloro cuando M es rutenio.

20 5. Complejo según la reivindicación 4, en el que:

R es cloro;

n es 1;

25 M es oro;

Lig es trifenilfosfina;

30 X es PF_6^- ;

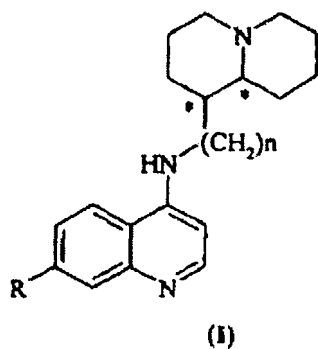
Y no está presente.

6. Uso de compuestos de fórmula (I):

35

40

45



50

en la que:

R se selecciona de cloro, bromo; y

55 trifluorometilo y n es un número entero de desde 0 hasta 3; y

de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y de los complejos según las reivindicaciones 4 y 5 para la preparación de medicamentos antipalúdicos.

60

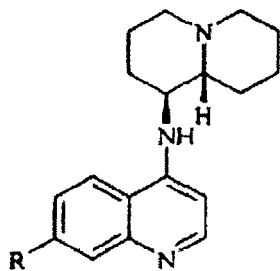
65

7. Uso según la reivindicación 6, en el que el compuesto de fórmula (I) se selecciona de:

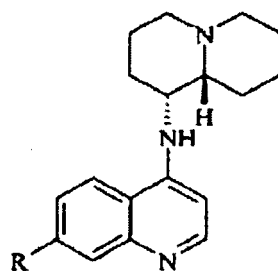
5

10

15



(Ia'): R = Cl
(Ib'): R = CF₃



(Ia''): R = Cl
(Ib''): R = CF₃

o bien como enantiómeros individuales o bien en mezcla con los antípodas ópticos correspondientes.

20

8. Composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 6, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o los complejos según las reivindicaciones 4 ó 5 en mezcla con excipientes y/o vehículos adecuados.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Figura

