

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 367 617**

21 Número de solicitud: 201000501

51 Int. Cl.:

A61K 31/473 (2006.01)

A61P 33/06 (2006.01)

C07D 221/18 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN PREVIO

B2

22 Fecha de presentación: **19.04.2010**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **07.11.2011**

Fecha de la concesión: **07.03.2012**

Fecha de modificación de las reivindicaciones:
21.11.2011

45 Fecha de anuncio de la concesión: **20.03.2012**

45 Fecha de publicación del folleto de la patente:
20.03.2012

73 Titular/es:

**Universidade de Santiago de Compostela
Edificio EMPRENDIA - Campus Sur
15782 Santiago de Compostela, A Coruña, ES**

72 Inventor/es: **Sobarzo Sánchez, Eduardo;**

Uriarte Villares, Eugenio;

Haddad, Mohamed y

Quetin-Leclercq, Joelle

74 Agente/Representante:

Torrente Vilasánchez, Susana

54 Título: **Síntesis de derivados de oxoisoaporfinas y sus usos como agentes antimaláricos.**

57 Resumen:

Síntesis de derivados de oxoisoaporfinas y sus usos como agentes antimaláricos.

La presente invención se refiere a ciertos compuestos del tipo 2,3-dihidro-oxoisoaporfina, oxoisoaporfina, 6-oxoisoaporfina, 2,3,8,9,10,11-hexahidro-oxoisoapoñina, 7-hidroxi-1,2,3,11b-tetrahidro-isoaporfina y 1,2,3,7a,8,9,10,11,11a,11b-decahidro-oxoisoaporfina y sus derivados para el uso como un medicamento. Estos compuestos y sus derivados son particularmente eficientes en la prevención y tratamiento contra la malaria *in vitro* producida por la especie protozoaria presente en humanos, *Plasmodium falciparum*. La invención también se refiere a las formulaciones farmacéuticas conteniendo estos compuestos y administrados por ingestión oral, comprobándose que la 5-metoxi-6-oxoisoaporfina posee una alta y selectiva actividad antipalúdica. Dicha prevención podría ser eficiente en las primeras fases de infección a nivel hepático.

ES 2 367 617 B2

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 40.2.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Síntesis de derivados de oxoisoaporfinas y sus usos como agentes antimaláricos.

5 Sector de la técnica

La presente invención concierne a ciertos compuestos del tipo oxoisoaporfina y su uso como un medicamento. Estos compuestos y sus derivados son particularmente útiles en la prevención y tratamiento contra la malaria. La invención también se refiere a las formulaciones farmacéuticas conteniendo estos compuestos y administrados por ingestión oral.

Estado de la técnica

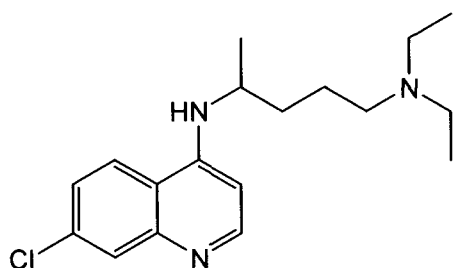
15 La Malaria es una enfermedad muy antigua originada probablemente en África y que acompaña a la migración humana a orillas del Mediterráneo, India y el sur-este asiático. Se cree inclusive que en la historia de la humanidad esta enfermedad nunca estuvo ausente, aún en la prehistoria. Más recientemente en la historia, en las zonas pantanosas de los alrededores de la ciudad de Roma, el nombre de la enfermedad surgió casi de forma espontánea (mal-aria; o “mal aire”), o también conocida como fiebre romana. Tal es la mortalidad de esta enfermedad que es la responsable de la muerte de la mitad de las personas que alguna vez la tuvieron [Riscoe, M.; Kelly, J. X.; Winter, R. *Curr. Med. Chem.* 12, 2539 (2005)]. Globalmente, cada 40 segundos un niño muere de malaria, resultando en una pérdida de más de 2000 vidas por día [Sachs, J. and Maloney, P. “The economic and social burden of malaria”. *Nature* London 415, 680 (2002)]. En este sentido, La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que hay entre 300-500 millones de casos de malaria anualmente, causando directamente 1 millón de muertes [World Health Organization, March 2002. *Roll Back Malaria Infosheet* 1 of 11.WHO: Geneva]. Actualmente la enfermedad se extiende por grandes áreas de África, América Central y Sudamérica, las islas del Caribe como Haití y República Dominicana, India, Europa del este y el Pacífico sur.

El tratamiento de la malaria se está volviendo más complicada a causa de la emergente resistencia a las drogas existentes por parte de la especie protozoaria presente en humanos, *Plasmodium falciparum*, transmitida por el mosquito vector de la malaria, el *Anopheles gambiae*. Además, en el continente africano, donde la malaria alberga el 90% de la mortalidad, dicho transmisor está ampliamente extendido en esta parte del mundo, por lo que es muy difícil su control. Más allá de su repercusión mediática, la malaria significa un impacto económico en países endémicos, costando en África \$12 billones de dólares en pérdida del producto interno bruto (PIB) cada año y consumiendo casi el 40% de todo el gasto en salud pública. Así, esta enfermedad genera casi 500 millones de episodios clínicos y demandando 1.5 millones de vidas, mayormente niños jóvenes y mujeres embarazadas [Snow, R. W.; Guerra, C. A.; Noor, A. M.; Myint, H. Y.; Hay, S. I. *Nature* 434, 214 (2005)].

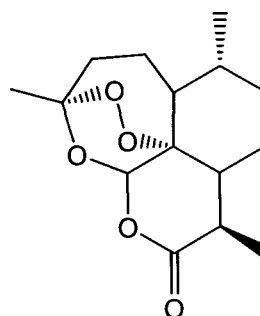
Mientras el mundo espera el desarrollo de una vacuna para el control de la malaria, millones de vidas están aún dependiendo de agentes quimioterapéuticos o una terapia combinada para contrarrestar dicha resistencia química a los fármacos por parte del protozoo.

Esto se traduce en África en una resistencia del *P. falciparum* a la droga antimalárica más barata y ampliamente usada como es la cloroquina, una quinolina que incluyendo a sus análogos [Krogstad, D. J. *PCT patent* WO9640138A1 (1996)], han sido capaces de prevenir y tratar la enfermedad plasmoidal a través de la identificación el mecanismo de acción de este fármaco sobre el ciclo de vida de la especie protozoaria [Petri Jr, W. A. *Trends in Pharmacological Sciences*, 24(5), 210 (2003); Kwiek, J. J.; Haystead, T. A. J.; Rudolph, J. *Biochemistry* 43, 4538 (2004)].

Aunque existen en la actualidad terapias basadas en la artemisina, un producto de la medicina tradicional china y derivada de la planta *Artemisia annua* (Asteraceae) utilizado sobre todo para tratar la malaria no complicada [O’Dowd, H.; Ploypradith, P.; Xie, S.; Shapiro, T.; Posner, G. *Tetrahedron* 55, 3625 (1999); Cheng, F.; Shen, J.; Luo, X.; Zhu, W.; Jiande, G.; Ji, R.; Jiang, H.; Chen, K. *Bioorg. Med. Chem.* 10, 2883 (2002); Posner, G.; Ploypradith, P.; Parker, M.; O_Dowd, H.; Woo, S.-H.; Northrop, J.; Krasavin, M.; Dolan, P.; Kensler, T.; Xie, S.; Shapiro, T. *J. Med. Chem.* 42, 4275 (1999)], éste acelera la aparición de resistencias a ese producto en los parásitos causantes de la enfermedad. Sin embargo, cuando este producto se utiliza correctamente en combinación con otros antimaláricos sintéticos (lo que se conoce como Tratamientos Combinados de Artemisina, TCA), la eficacia de ese compuesto en la curación del paludismo no complicado alcanza casi el 95% y el parásito difícilmente se vuelve resistente al fármaco.



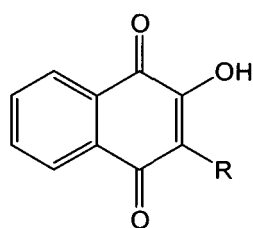
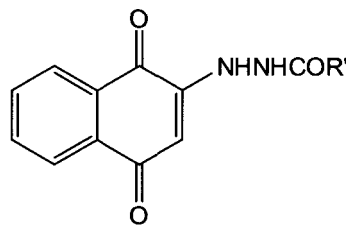
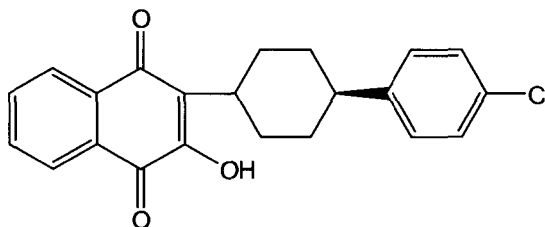
Cloroquina



Artemisina

No obstante, la búsqueda de fármacos selectivos en el tratamiento y prevención de la malaria son recurrentes desde hace bastantes años atrás. En este sentido, la búsqueda de heterociclos con propiedades antimaláricas han sido objeto de estudios que se han extendido, por ejemplo, a derivados de acridina [Goldberg, A. A.; Kelly, W.; Silas Turner, H. *G. B. patent* N° 601768A (1945); Goldberg, A. A.; Besly, D. M. *G. B. patent* N° 704238A (1950)] y de pirimidinas [Schmaizi, K. J.; Sharma, S. Ch.; Christopherson, R. I. *E. P. patent* N° 0260057A2 (1988)]. Sin embargo, investigaciones realizadas durante la Segunda Guerra Mundial en el ámbito de los compuestos con actividad antimalárica, han reportado la síntesis de derivados de naftoquinonas [Fieser, L. F.; Richardson, A. P. *J. Am. Chem. Soc.* 70, 3156 (1948); Fieser, L. F.; Fieser, M. *J. Am. Chem. Soc.* 70, 3215 (1948); Fieser, L. F. *J. Am. Chem. Soc.* 70, 3232 (1948); Fieser, L. F.; Berlinger, E.; Bondhus, F. J.; Chang, F. C.; Dauben, W. G.; Ettliger, M. G.; Fawaz, G.; Fields, M.; Fieser, M.; Heidelberg, C.; Heymann, H.; Seligman, A. M.; Vaughan, W. R.; Wilson, A. G.; Wilson, E.; Wu, M. I.; Leffler, M.; Hamilin, K. E.; Hathaway, R. J.; Matson, E. J.; Moore, E. E.; Moore, M. B.; Rapala, R. T.; Zaugg, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* 70, 3151 (1948); Fieser, L. F.; Schirmer, J. P.; Archer, S.; Lorentz, R. R.; Pfaffenbach, P. I. *J. Med. Chem.* 10, 513 (1967)], cuya considerable atención durante los programas de quimioterapia contra la malaria en los años 40, hicieron posible la síntesis de un exitoso compuesto de tratamiento como es la lapinona. Dicho compuesto dio paso a potenciales naftoquinonas antimaláricas derivadas de 2-acilhidracino-1,4-naftoquinonas aunque con muy pobre actividad frente a infecciones del protozoo en ratón [Dudley, K. H.; Wayne Miller, H. *J. Med. Chem.* 13(3), 535 (1970)].

Más aún, algunas naftoquinonas fueron encontradas a tener una potente actividad contra el *P. falciparum in vitro*, con IC_{50} de 1nM, como los derivados de la Atovaquona que inhiben selectivamente el sistema transportador de electrones mitocondrial (complejo citocromo bc_1) [Fry, M.; Pudney, M. *Biochem. Pharmacol.* 43, 1545 (1992)], así como el colapso del electro-potencial a través de la membrana mitocondrial del parásito de la malaria [Srivastava, I. K.; Rottenberg, H.; Vaidya, A. B. *J. Biol. Chem.* 272, 3961 (1997)].

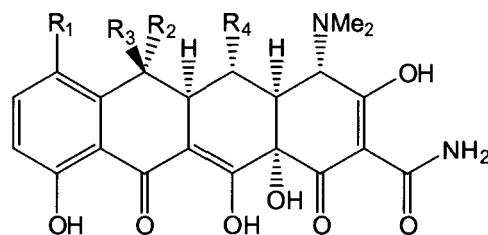
Lapinona; $R = (CH_2)_8C(OH)(n-C_5H_9)_2$  $R' = \text{alquilo o } (CH_2)_n\text{cicloalquilo}$ 

Atovaquona

No obstante, el mayor éxito reportado en el tratamiento de esta enfermedad radica en la síntesis de derivados de quinonas y antraquinonas, compuestos altamente extendidos en múltiples fuentes de origen natural y con una alta potencialidad debido a sus bajos costes de extracción de fuentes vegetales y/o animales, y su accesible obtención por métodos sintéticos.

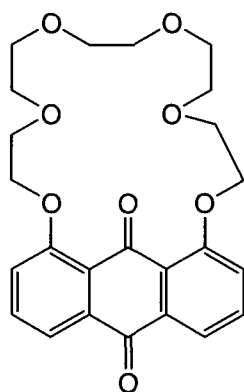
ES 2 367 617 B2

En este sentido, la actividad antimalárica de ciertas quinonas e hidroquinonas derivadas de la pentaquina, una 6-metoxi-8-aminoquinolina, había sido relacionada por su transformación en el interior del organismo huésped en su análogo de oxidación [Drake, N. L.; Pratt, Y. T. *J. Am. Chem. Soc.* 73, 544 (1951)]. Del mismo modo, la primera serie de antraquinonas que fueron testeadas como agentes antipalúdicos, estaban los bien conocidos antibióticos denominados *ciclinas* como la tetraciclina, doxiciclina, minociclina, oxitetraciclina, entre otros varios derivados [Clyde, D. F.; Miller, R. M.; Dupont, H. L.; Hornick, R. B. *J. Trop. Med. Hyg.* 74, 238 (1971); Willerson, D. Jr.; Rieckmann, K. H.; Carson, P. E.; Frischer, H. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 21, 857 (1972); Colwell, E. J.; Hickman, R. L.; Intraprasert, R.; Tirabutana, C. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 21, 144 (1972); Kaddu, J. B.; Warhurst, D. C. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 67, 17 (1973); Kaddu, J. B.; Warhurst, D. C.; Peters, W. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 68, 41 (1974); Brogden, R. N.; Speight, T. M.; Avery, G. S. *Drugs*, 9, 251 (1975)]. Este tipo de estructuras fueron la base para potenciar la actividad contra el protozoo de la malaria por medio de complejos de metales-tetraciclinas (M = Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, y Cd) [Obaleye, J. A.; Adeyemi, O. G.; Balogun, E. A. *Inter. J. Chem.* 11, 101 (2001)] y pirazol-tetraciclina [Angusti, A.; Hou, S. T.; Jiang, X. S.; Komatsu, H.; Konishi, Y.; Kubo, T.; Lertvorachon, J.; Roman, G. *PCT Int. Appl.*, pp. 95 (2005)].

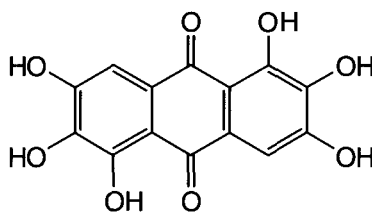


tetraciclina; $R_1 = H, R_2 = Me, R_3 = OH, R_4 = H$
doxiciclina; $R_1 = H, R_2 = Me, R_3 = H, R_4 = OH$
minociclina; $R_1 = NMe_2, R_2 = H, R_3 = H, R_4 = H$
oxitetraciclina; $R_1 = H, R_2 = Me, R_3 = OH, R_4 = OH$

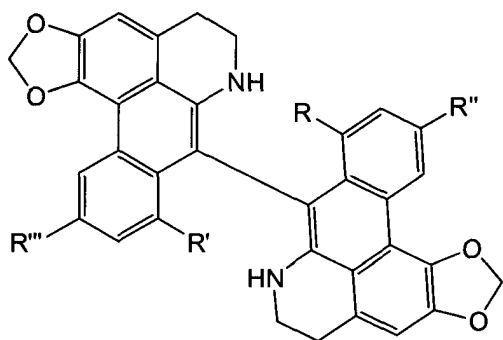
Por otra parte, existen recientes reportes de antraquinonas oxigenadas naturales y sintéticas, entre los cuales se destaca el derivado 1,8-pentaetilenglicol, una antraquinona-éter-corona con una interesante actividad antimalárica en diferentes etapas del ciclo de vida del parásito [El Heiga, L. A.; Katzhendler, J.; Gean, K. F.; Bachrach, U. *Biochem. Pharmacol.* 39, 1620 (1990)], y una serie de hidroxí- y polihidroxiantraquinonas como el rufigallol con un IC_{50} de 10.5 ng/mL [Winter, R. W.; Cornell, K. A.; Johnson, L. L.; Isabelle, L. M.; Hinrichs, D. J.; Riscoe, M. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 5, 1927 (1995); Mahajan, S. S.; Kamath, V. R.; Ghatpande, S. S. *Parasitology* 131, 459 (2005)]. En recientes investigaciones llevadas a cabo en plantas medicinales tradicionales de África, algunos constituyentes activos contra la malaria han sido identificados como dímeros de antraquinonas, tales como la Joziknifolonas A y B [Abebe Wube, A.; Bucar, F.; Asres, K.; Gibbons, S.; Rattray, L.; Croft, S. L. *Phytother. Res.* 19, 472 (2005); Bringmann, G.; Mutanyatta-Comar, J.; Maksimenka, K.; Wanjohi, J. M.; Heydenreich, M.; Brun, R.; Müller, W. E. G.; Peter, M. G.; Midiwo, J. O.; Yenesew, A. *Chem. Eur. J.* 14, 1420 (2008)].



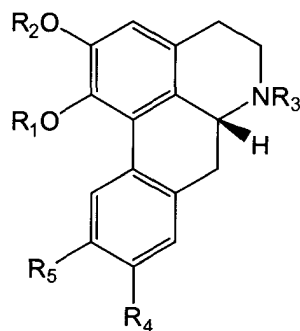
antraquinona-1,8-pentaetilenglicol



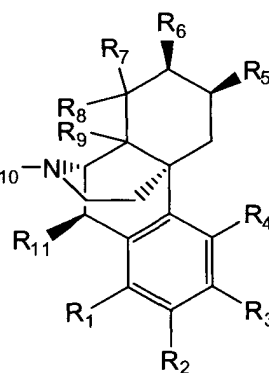
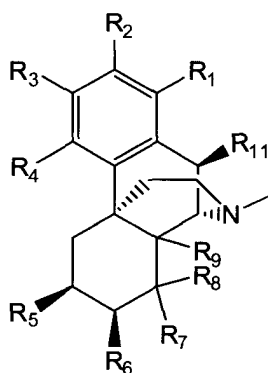
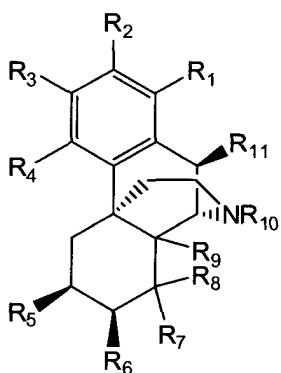
Rufigallol



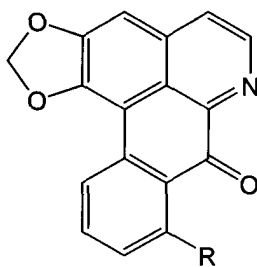
R = R' = R'' = R''' = H, OMe
Bis-deshidroaporfina



(-)-asimilobina; R₁ = Me, R₂ = R₃ = R₄ = R₅ = H
(-)-anonaina; R₁ = R₂ = -CH₂-, R₃ = R₄ = R₅ = H
cassyticina; R₁ = R₂ = -CH₂-, R₃ = Me, R₄ = OH, R₅ = OMe



Derivados de morfina



oxoestefanina; R = OMe
liroidenina; R = H

Aunque existen en la naturaleza una gran variedad de alcaloides aporfínicos, los más abundantes y mejor estudiados hasta la fecha son las aporfinas (7*H*-dibenzo[*de,g*]quinolinas) [Para mayor información sobre aporfinas, ver: Shamma, M.; Slusarchyk, W. A. *Chem. Rev.* 64, 59 (1964); Manske, R. H. F., en "The Alkaloids", Vol. 4, p. 119. Academic Press, New York (1964); Shamma, M. en "The Alkaloids", Vol. 9, p. 1. Academic Press, New York (1954)] y sus análogos oxidados, las oxoaporfinas (7*H*-dibenzo[*de,g*]quinolin-7-ona) [Para ejemplos de oxoaporfinas ver; Ribas, I.; Sueiras, J., Castedo, L. *Tetrahedron Lett.* 3093 (1971); Phan, B. H.; Seguin, E.; Tillequin, F., Koch, M. *Phytochemistry* 35, 1363 (1994)]. Sin embargo, existe un pequeño grupo de alcaloides isoquinolínicos que ha sido poco investigado y cuya principal fuente natural procede de las enredaderas del *Menispermum dauricum* DC. (Menispermaceae) recolectados en Kyoto, Japón y posteriormente en China. Así, variados informes del aislamiento de nuevos alcaloides isoquinolínicos de color amarillo han sido publicados y que, según convincentes estudios espectrales y de síntesis, poseen un esqueleto de 7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona sin precedentes en la naturaleza. Debido a su semejanza estructural con las oxoaporfinas, 7*H*-dibenzo[*de,g*]quinolin-7-ona, dichos compuestos fueron denominados "oxoisoaporfinas". Estos novedosos heterociclos nitrogenados que están presentes en los rizomas de estas plantas, ampliamente usados en la medicina popular china son: menisporfina (1), dauriporfina (2), bianfugecina (3), bianfugedina (4), dauriporfinolina

ES 2 367 617 B2

(5), 2,3-dihidro-menisporfina (6) y la 6-O-desmetilmenisporfina (7) [véase Kunitomo, J.; Satoh, M. *Chem. Pharm. Bull.* 30, 2659 (1982); Takani, M.; Takasu, Y.; Takahashi, K. *Chem. Pharm. Bull.* 31, 3091 (1983); Kunitomo, J.; Satoh, M.; Shingu, T. *Tetrahedron* 39, 3261 (1983); Hu, S.-M.; Xu, S.-X.; Yao, X.-S.; Cui, C.-B.; Tezuka, T.; Kikuchi, K. *Chem. Pharm. Bull.* 41, 1866 (1993); Kunitomo, J., Kaede, S.; Satoh, M. *Chem. Pharm. Bull.* 33, 2778 (1985); Sugimoto, Y.; Babiker, H.A.A.; Inanaga, S.; Kato, M.; Isogai, A. *Phytochemistry* 52, 1431 (1999); Kunitomo, J.-I.; Miyata, Y. *Heterocycles* 24, 437 (1986)].

Sin embargo, posteriores trabajos reportaron el aislamiento de la 2,3-dihidro-dauriporfina (8) y de cuatro oxoisoa-porfina-s unidas en C-6 a grupos amino (9-12), siendo estas finalmente denominadas en su conjunto “daurioxoisoa-porfina-s” [Yu, B.-W; Meng, L.-H; Chen, J.-Y; Zhou, T.-X; Cheng, K.-F; Ding, J.; Qin, G.-W. *J. Nat. Prod.* 64 (7), 968 (2001)] a la que se agrega la lakshminina (13), de una nueva fuente natural, la *Sciadotenia toxifera* [Killmer, L.; Vogt, F. G.; Freyer, A. J.; Menachery, M. D.; Adelman, C. M. *J. Nat. Prod.* 66, 115, (2003)], perteneciente también a la familia de las Menispermáceas.

15

20

25

30

35

40

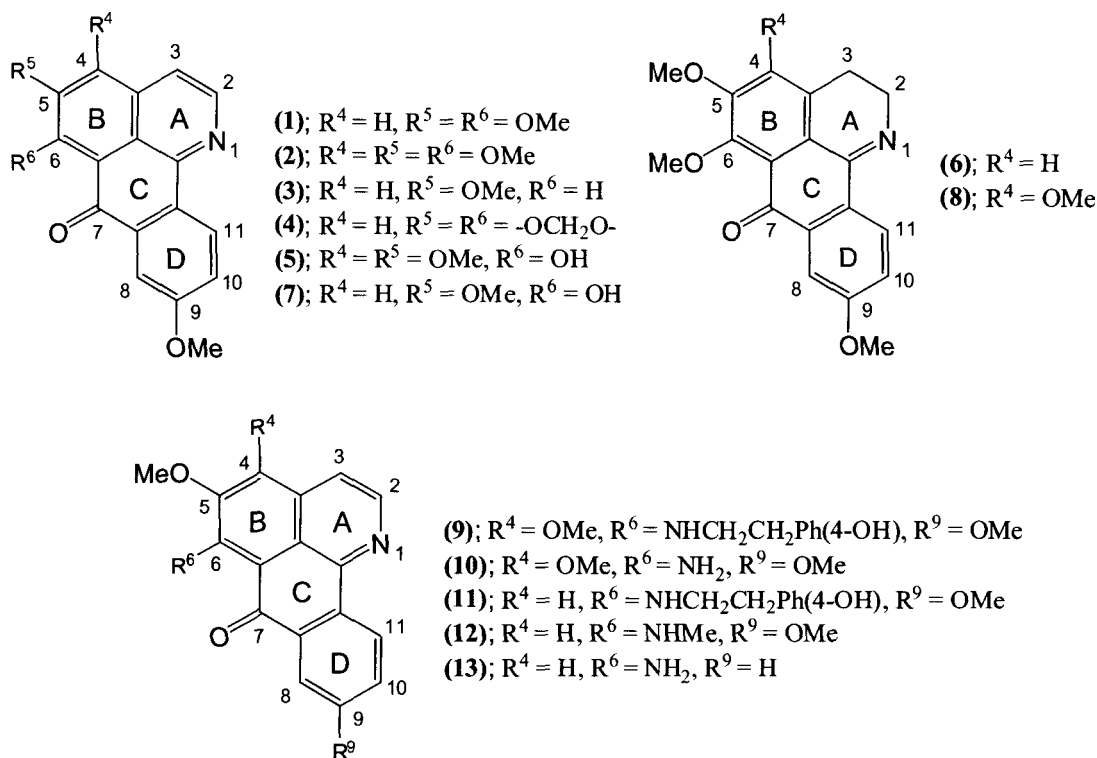
45

50

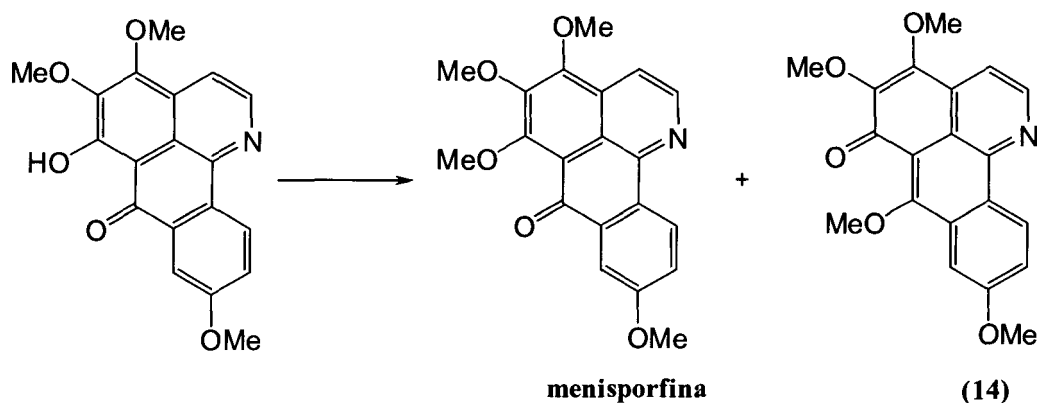
55

60

65



Existen variados antecedentes que ilustran ampliamente la obtención de la estructura base de las oxoisoa-porfina-s. Como se mencionó anteriormente, el aislamiento de algunas oxoisoa-porfina-s de plantas del *Menispermum dauricum* DC., estuvo acompañado de la confirmación de sus respectivas estructuras a través de la síntesis de algunos de ellos. De esta forma, el grupo de Kunitomo publicó la síntesis total de la menisporfina a través de una serie de pasos, generando el producto deseado más un isómero con la formación de un esqueleto 4,5,7,9-tetrametoxi-6H-dibenzo[de,h]quinolin-6-ona (14), como se muestra en el siguiente esquema:



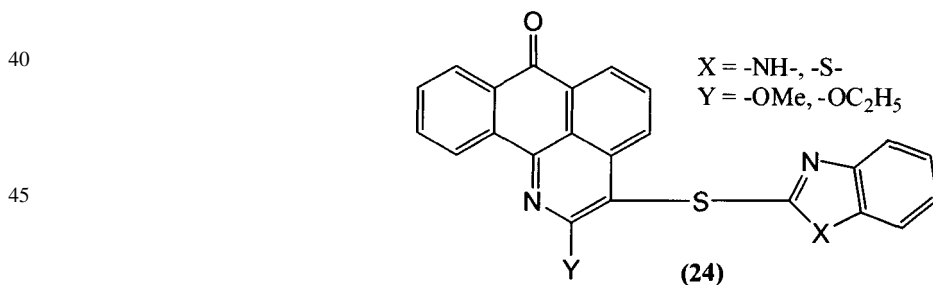
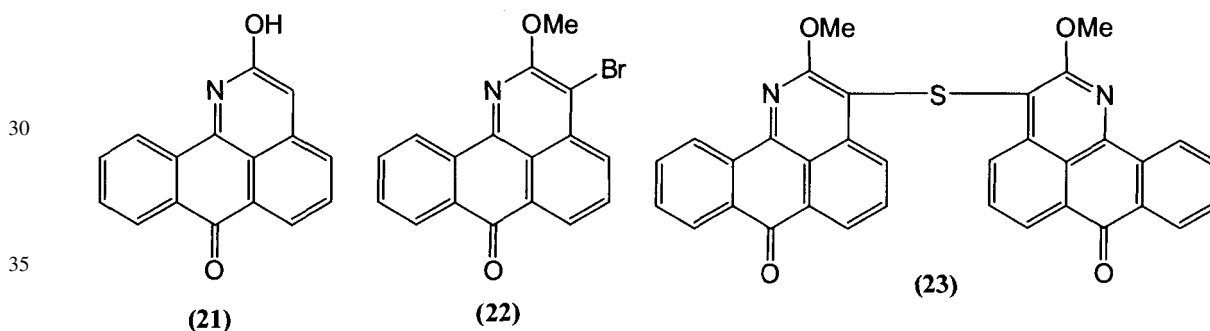
ES 2 367 617 B2

Las oxoisoaporfinas poseen una historia mucho más extendida y que data de cuatro décadas atrás. En este sentido, dichos heterociclos denominados antiguamente *1-azabenzantronas* han sido sintetizados por sus variadas aplicaciones como tinturas, entre otras.

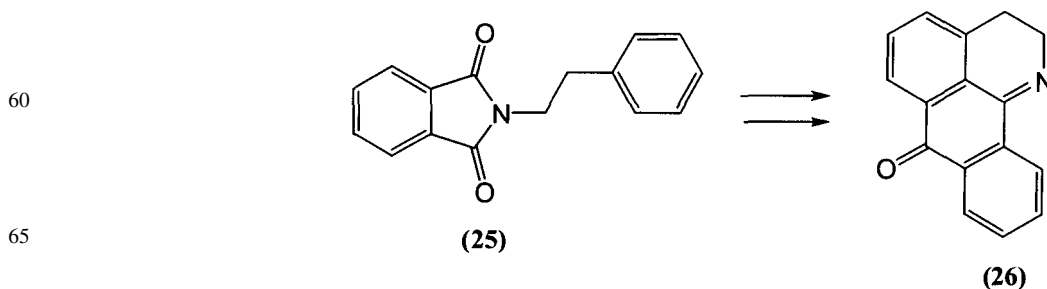
5 Así, muchos de estos compuestos fueron sintetizados como prototipos de fotoconductores o semi-conductores orgánicos [Para mayor información sobre síntesis, propiedades como colorantes y ácido-base, ver: a) Pieri, G.; Maria Carlini, F.; Paffoni, C.; Boffa, G. *U. S. Patent* N°4,031,096 (1977). b) Boffa, G.; Crotti, A.; Pieri, G.; Mangini, A.; Tundo, A. *U. S. Patent* N° 3,678,053 (1972). c) Ribaldone, G.; Borsotti, G.; Gonzati, F. *U. S. Patent* N° 3,960,866 (1976). d) Ribaldone, G. *U. S. Patent* N° 3,943,136 (1976). e) Iwashima, S.; Ueda, T.; Honda, H.; Tsujika, T.; Ohno, M.; Aoki, J.; Kan, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 2177 (1984). f) King, J.; Ramage, G.R. *J. Chem. Soc.* 936 (1954).
 10 g) Wick, A.K. *Helv. Chim. Acta* 49 (6), 1748 (1966). h) *idem.* 49 (6) 1755 (1966). i) Boffa, G.; Chiusoli *U. S. Patent* N° 3,912,739 (1975)].

Algunos ejemplos de tinturas constituidas por unidades de oxoisoaporfinas están descritos en la síntesis de 1-aza-
 15 2-hidroxibenzantronas (21), 3-bromo-2-metoxiazabenzantrona (22) y estructuras muchos más complejas consistentes en la unión de dos unidades de 1-azabenzantronas por un puente sulfuro (23). Debido a la versatilidad en la formación de derivados sustituidos en la posición 3 (24) del esqueleto isoquinolínico, se han podido sintetizar una gran variedad de tinturas fluorescentes a granel de poliestireno, polimetacrilato de metilo o aceites minerales para diferentes usos en la industria, e hidrocarburos azapolicíclicos con propiedades fotoconductoras, pigmentos fluorescentes, ácido-base
 20 y electrónicas [véase Mikhailova, T. A.; Zaitsev, B. E.; Sheban, G. V.; Gorelik, M. V. *Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.)* 17, 594 (1981); Carlini, F. M.; Paffoni, C.; Boffa, G. *Dyes Pigm.* 3, 59 (1982); Zee-Cheng, R. K.-Y.; Podrebarac, E. G.; Menon, C. S.; Cheng, C. C. *J. Med. Chem.* 22, 501 (1979); Valkanas, G.; Hopff, H. *J. Org. Chem.*, 27, 3680 (1962); Solodar, W. E.; Simon, M. S. *J. Org. Chem.* 27, 689 (1962); Krapcho, A. P.; Petry, M. E. *J. Heterocycl. Chem.* 26, 1509 (1989); Krapcho, A. P.; Shaw, K. J. *J. Org. Chem.* 48, 3341 (1983)].

25



50 En el mismo contexto de buscar nuevos compuestos derivados de la misma estructura química, a finales de la década de los 80, derivados de 7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona fueron sintetizados por medio de una nueva ruta que involucraba variadas etapas a partir de *N*-feniletilftalimidaz (25) [Fabre, J.-L.; Farge, D.; James, C. *U.S. Patent* N° 4,128,650 (1978)], generando con ácido sulfúrico fumante 3,4-dihidro-oxoisoaporfina (3,4-dihidro-1-azabenzantrona) (26), cuya versatilidad y buen rendimiento fue usado como un segundo procedimiento experimental para generar los
 55 derivados usados de la presente invención.



A partir de estos antecedentes, se ha estudiado la síntesis y reactividad de estos heterociclos a través de la utilización de análogos de dihidro- y oxoisoaporfina [Sobarzo-Sánchez, E., De la Fuente, J., Castedo, L. *Magn. Reson. Chem.* 43, 1080 (2005)] por medio de agentes oxidantes y la utilización de metales e hidrogenación catalítica, generando inesperadamente algunos análogos interesantes para la presente invención con la reducción parcial o total de los anillos aromáticos, pérdida de sustituyentes y una concomitante enolización del sistema quinolínico [Sobarzo-Sánchez, E., Cassels, B. K.; Castedo, L. *Synlett.* 11, 1647 (2003)]. Además, se ha podido comprobar la gran reactividad que tienen estos compuestos bajo un comportamiento electroquímico que nos entrega una valiosa información de la capacidad como posibles antioxidantes y anticancerígenos respecto a ciertas estructuras análogas como las imino-quinonas [véase Sobarzo-Sánchez, E., Olea-Azar, C., Alarcón, J., Opazo, L., Cassels, B. K. *J. Chil. Chem. Soc.*, 48(2), 79 (2003); Sobarzo-Sánchez, E.; Castedo, L.; De la Fuente, J. R. *Struct. Chem.* 17, 483 (2006); Clark, G. R.; Robinson, K.; Denny, W. A.; Lee, H. H. *Acta Crystallogr., Sect. B*, 49, 342 (1993); Molinski, T. S. *Chem. Rev.* 93, 1825 (1993); Fukuzumi, S.; Itoh, S.; Komori, T.; Suenobu, T.; Ishida, A.; Fujitsuka, M.; Ito, O. *J. Am. Chem. Soc.* 122, 8435 (2000); Chen, W.; Koenigs, L. L.; Thompson, S. J.; Peter, R. M.; Rettie, A. E.; Trager, W. F.; Nelson, S. D. *Chem. Res. Toxicol.* 11, 295 (1998)].

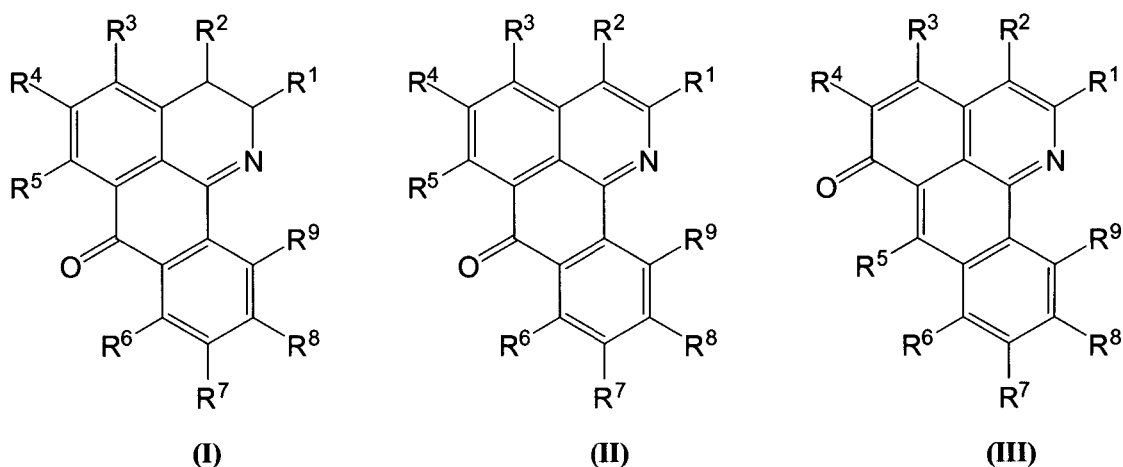
La fotorreducción de estos derivados de dihidro- y oxoisoaporfina han llevado a estudiar la posibilidad de utilizarlos como acumuladores de energía en sistemas supramoleculares debido a su capacidad de transferencia de electrones [véase De la Fuente, J. R., Jullian, C., Saitz, C., Sobarzo-Sánchez, E., Neira, V., González, C., López, R., Pessoa-Mahana, H. *Photochem. Photobiol. Sci.* 3, 194 (2004); De la Fuente, J. R., Neira, V., Saitz, C., Jullian, C., Sobarzo-Sánchez, E. *J. Phys. Chem. A* 109, 5897 (2005); De la Fuente, J. R., Jullian, C., Saitz, C., Neira, V., Poblete, O., Sobarzo-Sánchez, E. *J. Org. Chem.* 70, 8712 (2005)], siendo posible la utilización de estos alcaloides como quimiosensores en la detección de especies cargadas a nivel biológico.

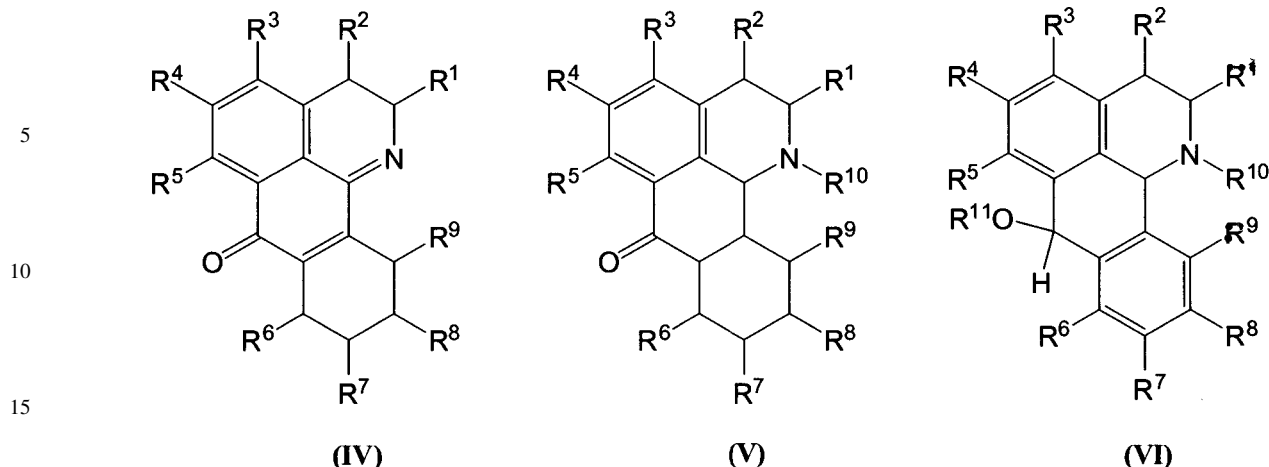
Descripción de la invención

Los compuestos de la presente invención mostraron un alto grado de efectividad antimalárica *in vitro* frente a la especie protozoaria presente en humanos, *Plasmodium falciparum*. Dichos compuestos, isómeros de las oxoaporfina que están ampliamente distribuidas en la naturaleza como una oxidación natural de los alcaloides denominados "aporfina", han sido poco estudiados en torno a sus propiedades farmacológicas y, por lo tanto, la presente invención es el primer ejemplo de alcaloides isoquinolínicos sintéticos de estructura química 7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona u "oxoisoaporfina" cuya eficiencia como compuestos antipalúdicos a concentraciones bajas se demuestra en la presente invención.

La presente invención se dirige al uso de oxoaporfina como 2,3-dihidro-oxoisoaporfina, oxoisoaporfina, 6-oxoisoaporfina, 2,3,8,9,10,11-hexahidro-oxoisoaporfina, 7-hidroxi-1,2,3,11b-tetrahidro-isoaporfina y 1,2,3,7a,8,9,10,11,11a,11b-decahidrooxoisoaporfina y sus derivados para preparar una composición farmacéutica útil en el tratamiento antimalárico, en particular contra la especie protozoaria presente en humanos, *Plasmodium falciparum*.

Las estructuras de oxoaporfina a las que se dirige preferentemente la presente invención son: (I) 2,3-dihidro-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona; (II) 7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona; (III) 6*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-6-ona; (IV) 2,3,8,9,10,11-hexahidro-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona; (V) 7-hidroxi-1,2,3,11b-tetrahidro-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolina y (VI) 1,2,3,7a,8,9,10,11,11a,11b-decahidro-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona y sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, tautómeros, estereoisómeros y N-óxidos,





donde

- R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, y R⁹ son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno de sustituido o no sustituido, cicloheteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, -OR^b y -NR^aR^b;

- R¹⁰ se selecciona entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, -NR^aR^b, -S(O)_mNR^aR^b, -C(O)R^b, -CO₂R^b, -C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, -NR^aC(O)NR^aR^b;

- R¹¹ se selecciona entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, -S(O)_mNR^aR^b, -C(O)NR^aR^b;

R^a y R^b se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloheteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o, R^a y R^b conjuntamente forman un anillo de heterociclo sustituido o no sustituido, de 4 a 7 miembros conteniendo 0-2 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre oxígeno, azufre y N-R^c, donde R^c se selecciona entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, o -C(O)R^b.

En otro aspecto la presente invención también se dirige a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general I, II, III, IV, V ó VI, como se definieron anteriormente, y un vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de malaria.

En otro aspecto la invención también se dirige al uso de un compuesto de fórmula general I, II, III, IV, V ó VI, como se definieron anteriormente, para la preparación de un medicamento para administrar por vía oral en el tratamiento de malaria.

Descripción detallada de la invención

“Alquilo” se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que no contiene ninguna insaturación, de 1 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono, opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados entre halógeno, ciano, -OR^b, -NR^aS(O)_mR^b donde m se selecciona entre 1 y 2, -SR^b, -S(O)_mR^b, -S(O)_mNR^aR^b donde m se selecciona entre 1 y 2, -NR^aR^b, -C(O)R^b, -CO₂R^b, -C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -CF₃, -OCF₃, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo y heteroarilo; donde R^a y R^b son como se definieron previamente.

“Cicloalquilo” se refiere a una cadena hidrocarbonada cíclica que no contiene ninguna insaturación, de 3 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 5 a 6 átomos de carbono. El cicloalquilo puede ser monocíclico, bicíclico o tricíclico y puede incluir anillos fusionados. Opcionalmente el cicloalquilo puede estar sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre halógeno, ciano, -OR^b, -NR^aS(O)_mR^b donde m se selecciona entre 1 y 2, -SR^b, -S(O)_mR^b, -S(O)_mNR^aR^b donde m se selecciona entre 1 y 2, -NR^aR^b, -C(O)R^b, -CO₂R^b, -C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -CF₃, -OCF₃, alquilo, arilo y heteroarilo; donde R^a y R^b son como se definieron previamente.

“Alqueno” se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, cíclica o acíclica, que contiene al menos una insaturación, de 2 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 5 átomos de carbono, opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados entre halógeno, ciano, -OR^b, -NR^aS(O)_mR^b donde m se selecciona entre 1 y 2, -SR^b, -S(O)_mR^b, -S(O)_mNR^aR^b donde m se selecciona entre 1 y 2, -NR^aR^b, -C(O)R^b, -CO₂R^b, -C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -CF₃, -OCF₃, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo y heteroarilo; donde R^a y R^b son como se definieron previamente.

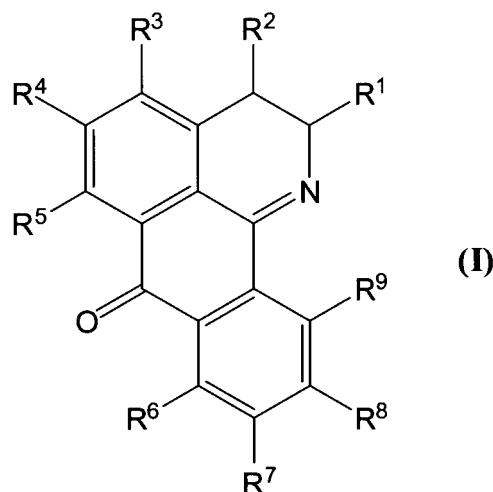
ES 2 367 617 B2

“Cicloheteroalquilo” se refiere a un cicloalquilo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre, por ejemplo: pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo y piperidinilo. Opcionalmente el cicloheteroalquilo puede estar sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre halógeno, ciano, $-OR^b$, $-NR^aS(O)_mR^b$ donde m se selecciona entre 1 y 2, $-SR^b$, $-S(O)_mR^b$, $-S(O)_mNR^aR^b$ donde m se selecciona entre 1 y 2, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^b$, $-CO_2R^b$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-CF_3$, $-OCF_3$, alquilo, arilo y heteroarilo; donde R^a y R^b son como se definieron previamente.

“Arilo” se refiere a un hidrocarburo aromático de 6 a 10 átomos de carbono, por ejemplo: fenilo o naftilo; opcionalmente el arilo puede estar sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre halógeno, ciano, $-OR^b$, $-NR^aS(O)_mR^b$ donde m se selecciona entre 1 y 2, $-SR^b$, $-S(O)_mR^b$, $-S(O)_mNR^aR^b$ donde m se selecciona entre 1 y 2, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^b$, $-CO_2R^b$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-CF_3$, $-OCF_3$, alquilo, alqueno, arilo y heteroarilo; donde R^a y R^b son como se definieron previamente.

“Heteroarilo” se refiere a un arilo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre, por ejemplo: piridilo, pirazolilo, triazolilo, pirimidilo, isoxazolilo, indolilo y tiazolilo; opcionalmente el heteroarilo puede estar sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre halógeno, ciano, $-OR^b$, $-NR^aS(O)_mR^b$ donde m se selecciona entre 1 y 2, $-SR^b$, $-S(O)_mR^b$, $-S(O)_mNR^aR^b$ donde m se selecciona entre 1 y 2, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^b$, $-CO_2R^b$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-CF_3$, $-OCF_3$, alquilo, alqueno, arilo y heteroarilo; donde R^a y R^b son como se definieron previamente.

De acuerdo a un aspecto particular, la invención se dirige al uso de los compuestos de fórmula I, sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, tautómeros, estereoisómeros y N-óxidos para preparar una composición farmacéutica útil en el tratamiento antimalárico seleccionados preferentemente entre aquellos en donde



- R^1 y R^2 son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, $-OR^b$ y $-NR^aR^b$;

- R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno de sustituido o no sustituido, cicloheteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, $-OR^b$ y $-NR^aR^b$;

donde R^a y R^b son como se definieron anteriormente.

Más particularmente, los compuestos de fórmula I se seleccionan preferentemente entre aquellos en donde

R^1 y R^2 son hidrógeno y R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre hidrógeno, halógeno, y $-OR^b$;

donde R^b se selecciona preferentemente entre hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido. En un modo más preferible donde R^3 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son hidrógeno y R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo o hidroxilo.

ES 2 367 617 B2

De acuerdo a un aspecto particular, la invención se dirige al uso de los compuestos de fórmula II, sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, tautómeros, estereoisómeros y N-óxidos para preparar una composición farmacéutica útil en el tratamiento antimalárico seleccionados preferentemente entre aquellos en donde

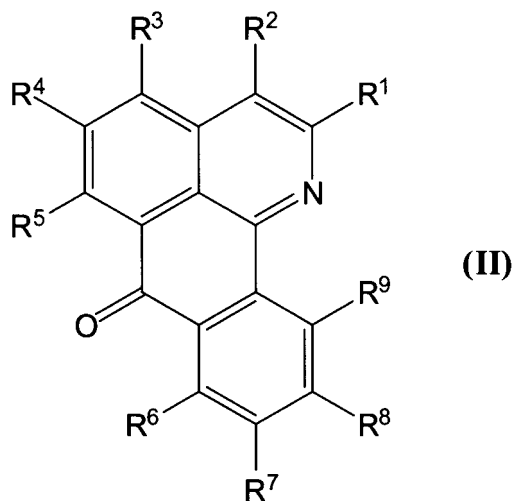
5

10

15

20

25



- R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o -OR^b; donde R^b es como se definió anteriormente.

30

Más particularmente, los compuestos de fórmula II se seleccionan preferentemente entre aquellos en donde R¹ y R² se seleccionan entre hidrógeno o halógeno, y R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre hidrógeno, halógeno, nitro, y -OR^b; donde R^b se selecciona preferentemente entre hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido.

35

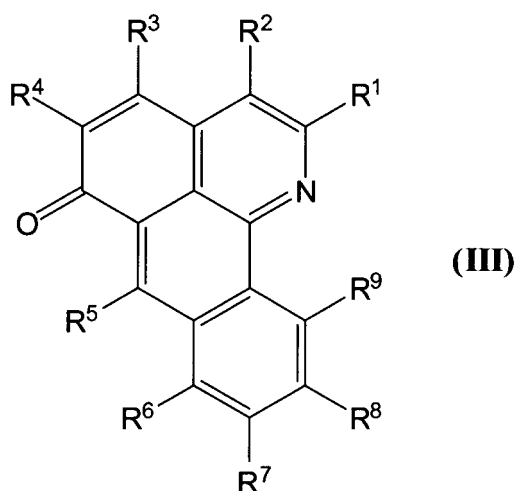
De acuerdo a un aspecto particular, la invención se dirige al uso de los compuestos de fórmula III, sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, tautómeros, estereoisómeros y N-óxidos para preparar una composición farmacéutica útil en el tratamiento antimalárico seleccionados preferentemente entre aquellos en donde

40

45

50

55



60

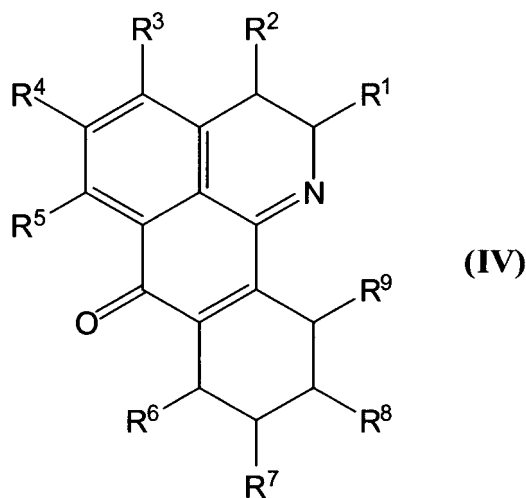
R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre hidrógeno, halógeno, y -OR^b; donde R^b se selecciona preferentemente entre hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido.

65

Más preferiblemente R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son hidrógeno y R⁴ es hidroxilo o metoxilo.

ES 2 367 617 B2

De acuerdo a un aspecto particular, la invención se dirige al uso de los compuestos de fórmula IV, sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, tautómeros, estereoisómeros y N-óxidos para preparar una composición farmacéutica útil en el tratamiento antimalárico seleccionados preferentemente entre aquellos en donde

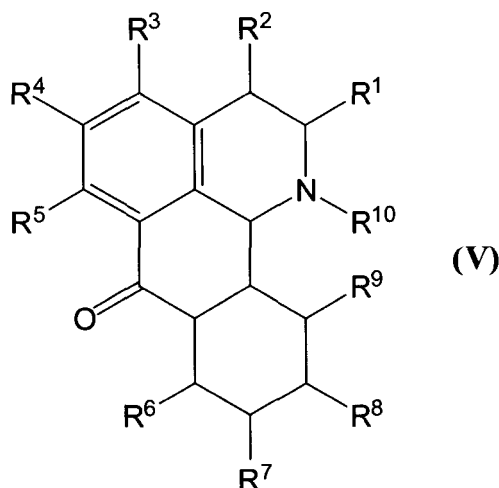


25 - R¹, R², R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, alqueniilo sustituido o no sustituido, -OR^b y -NR^aR^b;

30 - R³, R⁴, R⁵ son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueniilo de sustituido o no sustituido, cicloheteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, -OR^b y -NR^aR^b; donde R^a y R^b son como se definieron anteriormente.

35 Más particularmente, los compuestos de fórmula IV se seleccionan preferentemente entre aquellos en donde R¹, R², R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son hidrógeno y R³, R⁴, R⁵ son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre hidrógeno o -OR^b; donde R^b se selecciona preferentemente entre hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido. Más preferiblemente R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son hidrógeno y R⁴ es hidrógeno, hidroxilo o metoxilo.

40 De acuerdo a un aspecto particular, la invención se dirige al uso de los compuestos de fórmula 5, sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, tautómeros, estereoisómeros y N-óxidos para preparar una composición farmacéutica útil en el tratamiento antimalárico seleccionados preferentemente entre aquellos en donde



- R¹, R², R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, alqueniilo sustituido o no sustituido, -OR^b y -NR^aR^b;

65 - R³, R⁴, R⁵ son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueniilo de sustituido o no sustituido, cicloheteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, -OR^b y -NR^aR^b;

ES 2 367 617 B2

- R¹⁰ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueniilo sustituido o no sustituido, -NR^aR^b, -S(O)_mNR^aR^b, -C(O)R^b, -CO₂R^b, -C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, -NR^aC(O)NR^aR^b; donde R^a y R^b son como se definieron anteriormente.

5

Más particularmente, los compuestos de fórmula V se seleccionan preferentemente entre aquellos en donde R¹, R², R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son hidrógeno, y R³, R⁴, R⁵ se seleccionan preferentemente entre hidrógeno y -OR^b; donde R^b se selecciona preferentemente entre hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido.

10

Más preferiblemente R¹, R², R³, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son hidrógeno y R⁴ y R⁵ son hidrógeno, hidroxilo o metoxilo.

De acuerdo a un aspecto particular, la invención se dirige al uso de los compuestos de fórmula VI, sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, tautómeros, estereoisómeros y N-óxidos para preparar una composición farmacéutica útil en el tratamiento antimalárico seleccionados preferentemente entre aquellos en donde

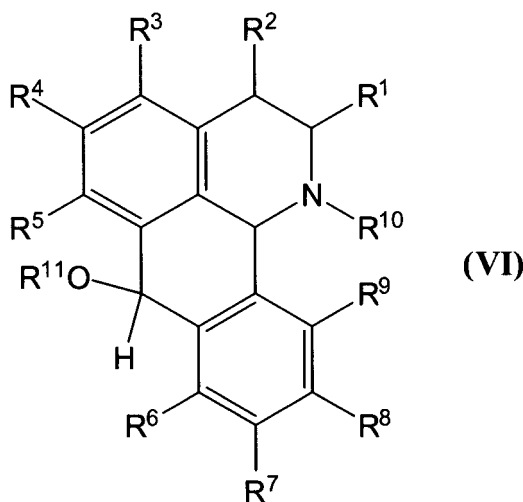
15

20

25

30

35



donde

40

- R¹ y R² son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, alqueniilo de sustituido o no sustituido, -OR^b y -NR^aR^b;

45

- R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueniilo de sustituido o no sustituido, cicloheteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, -OR^b y -NR^aR^b;

50

- R¹⁰ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueniilo sustituido o no sustituido, -NR^aR^b, -S(O)_mNR^aR^b, -C(O)R^b, -CO₂R^b, -C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, o -NR^aC(O)NR^aR^b; donde R^a y R^b son como se definieron anteriormente.

- R¹¹ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueniilo sustituido o no sustituido, -S(O)_mNR^aR^b, o -C(O)NR^aR^b;

55

Más particularmente, los compuestos de fórmula VI se seleccionan preferentemente entre aquellos en donde R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son hidrógeno y R³, R⁴, R⁵, son cada uno de ellos seleccionados preferentemente entre hidrógeno, o -OR^b; donde R^b se selecciona preferentemente entre hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido.

De acuerdo a un aspecto más particular, los compuestos de fórmula I, II, III, IV, V, y VI se seleccionan preferentemente entre los compuestos de la siguiente lista:

60

1. 2,3-dihidro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona
2. 5-metoxi-2,3-dihidro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona
3. 5-metoxi-6-hidroxi-2,3-dihidro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona
4. 7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona

65

ES 2 367 617 B2

5. 5-metoxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona
6. 5-metoxi-6-hidroxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona
- 5 7. 5-hidroxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona
8. 3-bromo-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona
9. 3-bromo-5-metoxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona
- 10 10. 4-bromo-5-metoxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona
11. 9-nitro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona
- 15 12. 4-nitro-5-metoxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona
13. 5-metoxi-6H-dibenzo[de,h]quinolin-6-ona
14. 5-metoxi-2,3,8,9,10,11-hexahidro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona
- 20 15. 2,3,8,9,10,11-hexahidro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona
16. 5-metoxi-6-hidroxi-1,2,3,7a,8,9,10,11,11a,11b-decahidro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona
- 25 17. 5-metoxi-7-hidroxi-1,2,3,11b-tetrahidro-7H-dibenzo[de,h]quinolina
18. 7-hidroxi-1,2,3,11b-tetrahidro-7H-dibenzo[de,h]quinolina

30 *Sales farmacéuticamente aceptables*

Las sales farmacéuticamente aceptables pueden ser obtenidas de procedimientos estándares conocidos, por ejemplo, a través de la mezcla de los compuestos de fórmula general (I), (II), (III), (IV), (V) y (VI) de la presente invención con un ácido disponible, por ejemplo un ácido inorgánico como ácido clorhídrico, o con un ácido orgánico.

35

Preparaciones farmacéuticas

Los compuestos de fórmula general (I), (II), (III), (IV), (V) y (VI) usados para la presente invención pueden estar contenidos en formas farmacéuticas adecuadas para la administración por medio de procesos usuales usando sustancias auxiliares tales como materiales líquidos o sólidos.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser administradas por vía oral o parenteral (intramuscular, subcutánea o intravenosa). Cuando las composiciones farmacéuticas son usadas por administración oral, ellas pueden tener apropiadamente formulaciones aceptables farmacéuticamente en la forma de soluciones, polvos, tabletas, comprimidos, cápsulas (incluyendo microcápsulas), etc. Excipientes convenientes para tales formulaciones son los líquidos farmacéuticamente usados o sólidos de relleno y diluyentes, solventes, lubricantes, emulsionantes, condimentos, sustancias colorantes y/o reguladoras del pH. Sustancias auxiliares frecuentemente usadas que pueden ser mencionadas son carbonato o estearato de magnesio, dióxido de titanio, Opadry OYS 96-14, polivinilpirrolidona, croscarmellosa de sodio, lactosa, manitol y otros azúcares o alcoholes derivados de azúcares, talco, lactoproteínas, gelatinas, almidón, celulosa y sus derivados, aceites vegetales y animales tales como aceite de hígados de pescado, girasol, aceites de nuez o sésamo, polietilen glicol y solventes tales como, por ejemplo, agua destilada y alcoholes mono- o polihídricos tales como el glicerol.

55 Cuando las composiciones farmacéuticas de la presente invención son composiciones inyectables, formulaciones aceptables y disponibles farmacéuticamente incluyen agua esterilizada, soluciones salinas isotónicas o tampones. Alternativamente, composiciones inyectables de la presente invención pueden ser composiciones de polvo esterilizadas o composiciones de polvo liofilizadas que puedan ser usadas por simple disolución en agua esterilizada. Composiciones farmacéuticamente inyectables de la presente invención pueden contener azúcares (glucosa, manitol y dextrán, etc),
60 alcoholes polihídricos (glicerol, etc.) y sales inorgánicas (sales de sodio, magnesio, etc.).

Cuando las composiciones farmacéuticas de la presente invención son administradas por inyección intravenosa o infusión, estas pueden contener nutrientes tales como glucosa, vitaminas, aminoácidos y lípidos.

65 Los compuestos de fórmula general (I), (II), (III), (IV), (V) y (VI) usados para la presente invención, pueden ser administrados como composiciones farmacéuticas, las cuales son importantes y novedosas representaciones de la invención debido a la presencia de los compuestos antipalúdicos examinados como tal. Tipos de composiciones

ES 2 367 617 B2

farmacéuticas que pueden ser usadas e incluidas pero no limitadas son tabletas, tabletas masticables, cápsulas y otros tipos contenidas en esta invención. En la presentación de la invención, un envase o contenedor farmacéutico se describe conteniendo uno o más recipientes rellenos con uno o más de los ingredientes de una composición farmacéutica de la invención. Asociado con tales recipientes pueden ser escritos varios conceptos tales como instrucciones para su uso o una nota en la forma prescrita por una agencia de gobierno que regule su manufactura, uso o venta de los productos farmacéuticos, que además refleje la aprobación por la agencia de manufactura, uso o venta para humanos o administración veterinaria.

10 Métodos farmacológicos

Determinación de la actividad antimalárica

Procedimiento de Cultivo

Una suspensión de 6% de eritrocitos del tipo humano (A+) fue preparada en el medio de cultivo que consistió en RMPI 1640 (GIBCO Laboratories, Grand Island, N.Y.) diluido en agua esterilizada con 25 mL de HEPES (ácido N-2-hidroxiethylpiperazin-N'-2-etanosulfónico; Calbiochem, La Jolla, Calif.), 32 mM NaHCO₃ (GIBCO), y 10% de suero bovino fetal hicieron inactivo (40 min a 56°C y después aclarado por centrifugación) el plasma humano del tipo A+.

Los cultivos comunes fueron mantenidos en 5.0 mL de suspensión de eritrocito al 6% en los frascos de cultivo de 25 mL del tejido (Corning Glass Works, Corning, N.Y.). Los frascos fueron limpiados con un chorro de agua con una mezcla de gases conteniendo 5% O₂, 5% CO₂ y 90% N₂ (Air Products Corp., Allentown, Pa.), sellado e incubado a 37°C. Los mejores resultados fueron obtenidos en experimentos individuales cuando la cuota de crecimiento en los cultivos comunes era alta según lo indicado por una duplicación de la parasitemia cada 24 h. Esto fue logrado por los cambios diarios del medio de cultivo y por la dilución con los eritrocitos frescos cada 2 o 3 días para que menos del 2% de las células fueran infectadas en cualquier momento. Para cada experimento, las muestras de los cultivos comunes fueron mayormente diluidas en el medio de cultivo que contenía suficientes eritrocitos humanos (A+) no infectados para rendir un hematocrito final de 1.5% y la parasitemia de 0.25 a 0.5% con objeto de la adición a las placas de microtitulación.

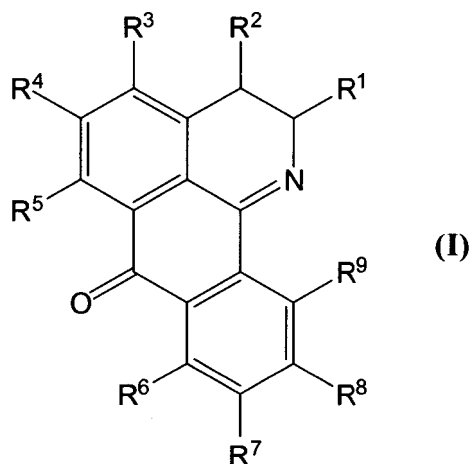
Medición de la Actividad Antimalárica y Fármacos Usados

La actividad antiplasmódica de los compuestos era estimada *in vitro* contra *Plasmodium falciparum* cloroquina-resistente (FCB1) usando la incorporación de la [3H]-hipoxantina (Amersham-Francia). Eritrocitos fueron infectados con *P. falciparum* suspendido en medio de cultivo completo en un hematocrito de 1.5%. La suspensión fue distribuida en microplacas de 96 pocillos (200 µl por pozo). Los compuestos fueron probados en triplicado en culturas con la 1% de parasitemia sobre todo en la etapa del anillo. Para cada análisis, un cultivo de parásito fue incubado con el compuesto por 48 h en 5% CO₂ en 95% de higrometría y congelada hasta la incorporación de la [3H]-hipoxantina. Los valores CI₅₀ fueron determinados gráficamente en un por ciento de la inhibición contra curva de la concentración.

Evaluación de compuestos

Los compuestos usados para la presente invención están basados en las siguientes fórmulas generales:

A 2,3-DIHI-DRO-7H-DIBENZO[*de,h*]QUINOLIN-7-ONA (**2,3-DIHI-DRO-OXOISOAPORFINA**), Fórmula general (I):

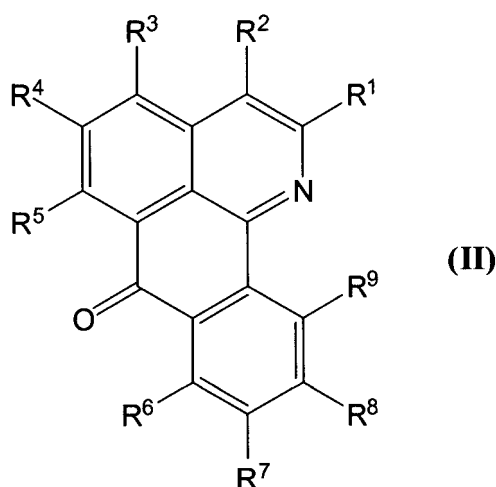


ES 2 367 617 B2

En que:

- a) en que si: - R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ es hidrógeno, se trata de 2,3-dihidro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona, llamado de aquí en adelante **OXO 1**;
- b) en que si: - R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ es hidrógeno y R⁴ representa un metoxilo, se trata de 5-metoxi-2,3-dihidro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona, llamado de aquí en adelante **OXO 2**; y
- c) en que si: - R¹, R², R³, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ es hidrógeno, R⁴ representa un metoxilo y R⁵ representa un hidroxilo; se trata de 5-metoxi-6-hidroxi-2,3-dihidro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona, llamado de aquí en adelante **OXO 3**.

B 7H-DIBENZO[de,h]QUINOLIN-7-ONA (OXOISOAPORFINA), Fórmula general (II):



En que:

- a) en que si: - R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ es hidrógeno, se trata de 7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona, llamado de aquí en adelante **OXO 4**;
- b) en que si: - R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ es hidrógeno y R⁴ representa un metoxilo, se trata de 5-metoxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona, llamado de aquí en adelante **OXO 5**;
- c) en que si: - R¹, R², R³, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ es hidrógeno, R⁴ representa un metoxilo y R⁵ representa un hidroxilo; se trata de 5-metoxi-6-hidroxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona, llamado de aquí en adelante **OXO 6**;
- d) en que si: - R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ es hidrógeno, R⁴ representa un hidroxilo, se trata del compuesto 5-hidroxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona, llamado de aquí en adelante **OXO 7**;
- e) en que si: - R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ es hidrógeno y R² representa un bromo, se trata de 3-bromo-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona, llamado de aquí en adelante **OXO 14**;
- f) en que si: - R¹, R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ es hidrógeno, R² representa un bromo y R⁴ representa un metoxilo; se trata de 3-bromo-5-metoxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona, llamado de aquí en adelante **OXO 15**;
- g) en que si: - R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ es hidrógeno, R³ representa un bromo y R⁴ representa un metoxilo; se trata de 4-bromo-5-metoxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona, llamado de aquí en adelante **OXO 16**;
- h) en que si: - R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁸ y R⁹ es hidrógeno y R⁷ es nitro; se trata de 9-nitro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona, llamado de aquí en adelante **OXO 17**; y
- i) en que si: - R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ es hidrógeno, R³ representa un nitro y R⁴ representa un metoxilo; se trata de 4-nitro-5-metoxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona, llamado de aquí en adelante **OXO 18**.

ES 2 367 617 B2

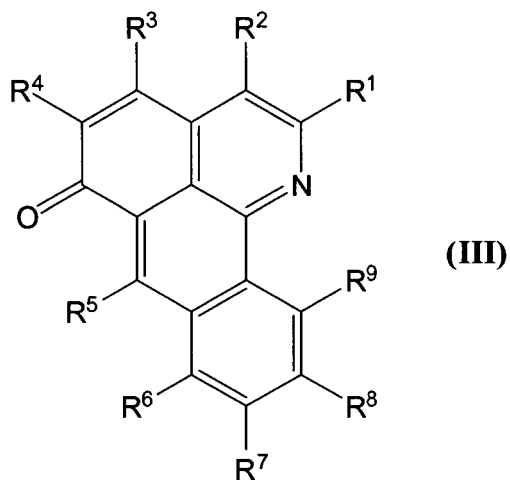
C 6H-DIBENZO[de,h]QUINOLIN-6-ONA (6-OXOISOAPORFINA), Fórmula general (III):

5

10

15

20



En que:

25

- a) en que si: - R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ es hidrógeno y R⁴ representa un metoxilo, se trata de 5-metoxi-6H-dibenzo[de,h]quinolin-6-ona, llamado de aquí en adelante **OXO 8**.

30

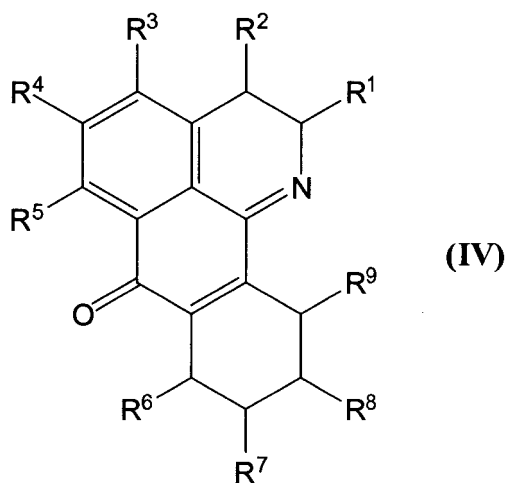
D 2,3,8,9,10,11-HEXAHIDRO-7H-DIBENZO[de,h]QUINOLIN-7-ONA (2,3,8,9,10,11-HEXAHIDRO-OXO-ISOAPORFINA), Fórmula general (IV):

35

40

45

50



En que:

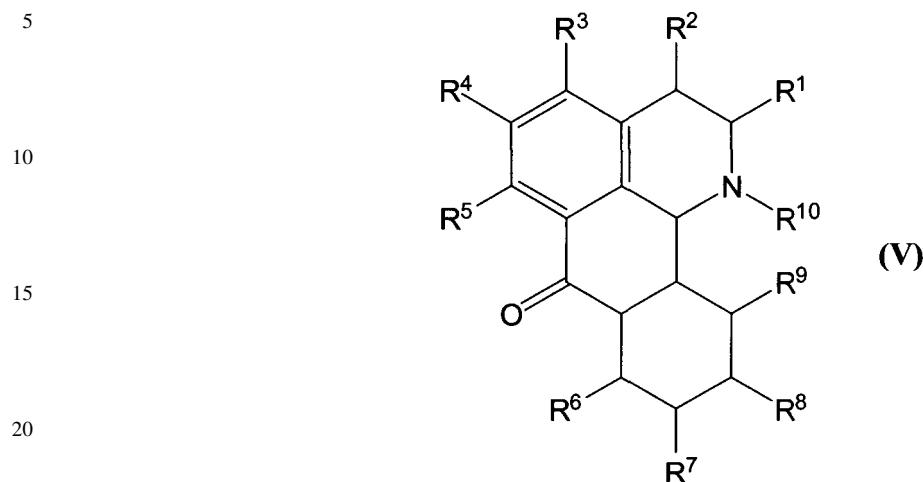
55

- a) en que si: - R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ es hidrógeno y R⁴ representa un metoxilo; se trata de 5-metoxi-2,3,8,9,10,11-hexahidro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona, llamado de aquí en adelante **OXO 12**; y
- b) en que si: - R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ es hidrógeno; se trata de 2,3,8,9,10,11-hexahidro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona, llamado de aquí en adelante **OXO 13**;

60

65

E 1,2,3,7a,8,9,10,11,11a,11b-DECAHIDRO-7H-DIBENZO[de,h]QUINOLIN-7-ONA (1,2,3,7a,8,9,10,11,11a,11b-DECAHIDRO-OXOISOAPORFINA), Fórmula general (V):

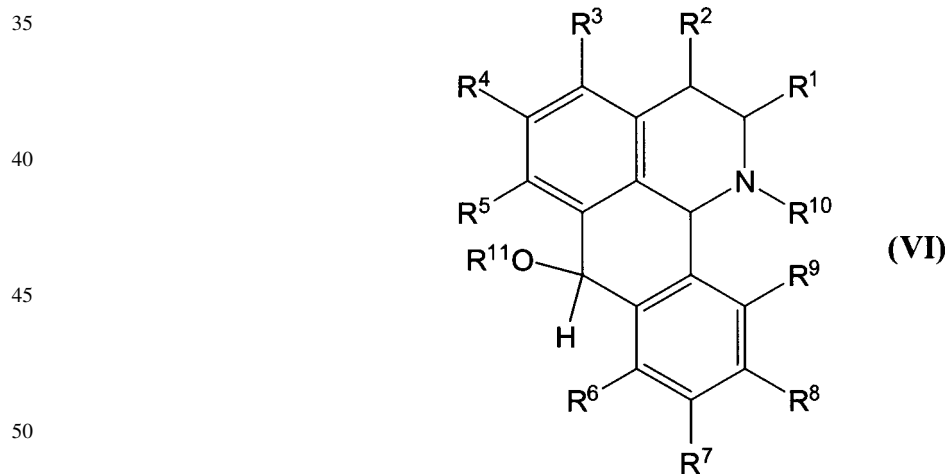


En que:

- 25
- a) en que si: - R¹, R², R³, R⁴, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ es hidrógeno, R⁵ representa un metoxilo y R⁶ representa un hidroxilo; se trata de 5-metoxi-6-hidroxi-1,2,3,7a,8,9,10,11,11a,11b-decahidro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona, llamado de aquí en adelante **OXO 10**.

30

F 7-HIDROXI-1,2,3,11b-TETRAHIDRO-7H-DIBENZO[de,h]QUINOLINA (7-HIDROXI-1,2,3,11b-TETRAHIDRO-ISOAPORFINA), Fórmula general (VI):



En que:

- 55
- a) en que si: - R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ es hidrógeno y R⁵ representa un metoxilo; se trata de 5-metoxi-7-hidroxi-1,2,3,11b-tetrahidro-7H-dibenzo[de,h]quinolina, llamado de aquí en adelante **OXO 11**;
- 60
- y
- b) en que si: - R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ es hidrógeno; se trata de 7-hidroxi-1,2,3,11b-tetrahidro-7H-dibenzo[de,h]quinolina, llamado de aquí en adelante **OXO 9**.

Obtención de los compuestos ensayados

65

Los compuestos denominados OXO 17, OXO 1 a OXO 8, y OXO 10 a OXO 14, que fueron ensayados en experimentos de monoamino oxidasa (MAO), y que han sido descritos en esta memoria, han sido sintetizados de acuerdo a las referencias bibliográficas mencionadas anteriormente [Fabre, J.-L.; Farge, D.; James, C. *U.S. Patent* N° 4,128,650

ES 2 367 617 B2

(1978); Sobarzo-Sánchez, E, Cassels, B. K.; Castedo, L. *Synlett*. 11, 1647 (2003); Sobarzo-Sánchez, E., De la Fuente, J., Castedo, L. *Magn. Reson. Chem.* 43, 1080 (2005)]. Los derivados de oxoisoaporfinas denominados OXO 9, OXO 10, OXO 15 y OXO 16 fueron obtenidos de acuerdo al procedimiento experimental descrito y expuesto en la sección "Procedimiento experimental de nuevos análogos de oxoisoaporfinas".

5

Resultados farmacológicos y formulación del compuesto

10 Los compuestos usados para la presente invención tienen una importante actividad antimalárica frente a la especie protozoaria presente en humanos, *P. falciparum*. Los valores de CI_{50} de los compuestos de fórmula general (I), (II), (III), (IV), (V) y (VI) detallados anteriormente son mostrados en la siguiente Tabla 1:

TABLA 1

15 *Actividades antimaláricas medidos en CI_{50} * (μM) de derivados deoxoisoaporfinas (incluyendo el control de referencia Cloroquina) sobre el *Plasmodium falciparum**

COMPUESTO	Actividad antipalúdica (CI_{50}) <i>P. falciparum</i>	COMPUESTO	Actividad antipalúdica (CI_{50}) <i>P. falciparum</i>
OXO 1	105.03 ± 9.34	OXO 11	108.63 ± 1.30
OXO 2	64.56 ± 5.36	OXO 12	13.84 ± 1.20
OXO 3	82.35 ± 17.90	OXO 13	14.75 ± 0.59
OXO 4	41.51 ± 2.44	OXO 14	91.89 ± 11.39
OXO 5	7.27 ± 3.24	OXO 15	> 300
OXO 6	55.90 ± 7.65	OXO 16	> 300
OXO 7	98.41 ± 12.35	OXO 17	97.74 ± 5.12
OXO 8	1.45 ± 0.99	OXO 18	59.58 ± 8.08
OXO 9	21.19 ± 1.50	Cloroquina	0.097
OXO 10	101.91 ± 2.55		

60 * Los valores de CI_{50} fueron definidos como la concentración de compuesto necesaria para inhibir el crecimiento de una célula o un determinado proceso biológico en un 50% del control positivo. El fármaco llamado cloroquina es usado como control positivo en los
65 ensayos de actividad antimalárica.

ES 2 367 617 B2

Los compuestos de esta invención tienen una actividad antimalárica que podría ser aplicada en las primeras fases de infección a nivel hepático. Esto es el paso del parásito al hígado y la posterior infección de las células hepáticas por los esporozoítos del *P. falciparum*.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona posibles formulaciones farmacéuticas para la preparación de un medicamento, basadas sobre los compuestos presentados aquí, para el tratamiento y prevención de la malaria.

10 Las dosis en las cuales el compuesto podría ser administrado varían dentro de un amplio rango, ajustándose a los requerimientos de cada caso en particular. Las diferentes composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser administradas por vía oral de acuerdo a las diferentes formulaciones farmacéuticas descritas en las Tablas 2 y 3:

Ejemplo A

15 *Tableta*

TABLA 2

Formulación farmacéutica y peso del ingrediente activo más los excipientes de una tableta

Componente	mg/Tableta
Ingrediente activo	150
Celulosa microcristalina	100
Almidón	100
25 Croscarmellosa de sodio	75
30 Estearato de magnesio	75
35 Peso de la Tableta	500

40

Ejemplo B

45 *Cápsula*

TABLA 3

Formulación farmacéutica y peso del ingrediente activo más los excipientes de una cápsula

Componente	mg/Cápsula
Ingrediente activo	80
55 Almidón de maíz pre-gelatinizada	100
Microcristales de celulosa	50
60 Opadry OYS 96-14	20
Peso de la Cápsula	250

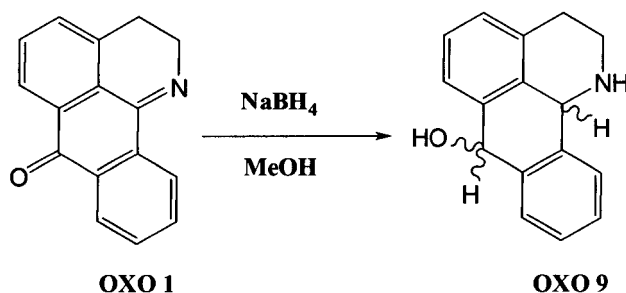
65

Procedimiento experimental de nuevos análogos de oxoisoaporfinas

Los siguientes ejemplos ilustran la invención de compuestos con actividad antimalárica, y deben de ser considerados para una mejor comprensión de la misma sin que supongan una limitación:

Ejemplo 1

7-hidroxi-1,2,3,11b-tetrahidro-7H-dibenzo[de,h]quinolina (OXO 9)



Sobre una suspensión de **OXO 1** (2,37 g, 10,0 mmol) en MeOH (150 mL) en un baño de hielo-agua se adicionaron 12 g de NaBH_4 de forma cuidadosa para evitar generar demasiada efervescencia dentro de la solución, agitándose continuamente por 2 horas. Posteriormente se diluyó la mezcla de reacción con agua (100 mL) y se ajustó el pH de la solución acuosa con AcOH a 8-9. La mezcla fue finalmente extraída con CH_2Cl_2 , los extractos orgánicos secados con Na_2SO_4 y filtrados para ser luego concentrados al vacío generando un residuo color beige de **OXO 9** [2,36 g, 100% de rendimiento]. Para evitar la re-oxidación del producto se generó el clorhidrato respectivo. 2,3 g de la carbinolamina (9,7 mmol) se disolvió en 10 mL de *i*-PrOH en caliente y se adicionó HCl al 37% (0,8 mL), precipitando la sal respectiva al añadir una pequeña cantidad de éter etílico. El producto se filtró al vacío dando un sólido color amarillo claro del clorhidrato de **OXO 9** [1,8 g, 66% de rendimiento].

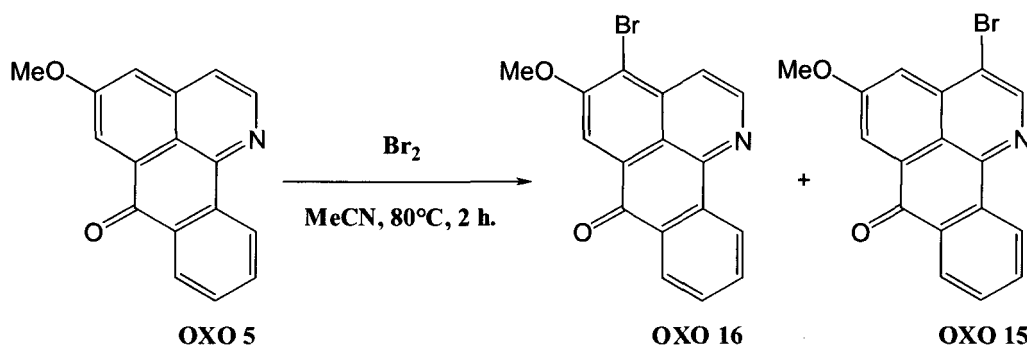
RMN-¹H δ (DMSO-*d*₆, ppm): 3,02 (m, 1H, CHH), 3,39 (m, 2H, CH₂), 3,75 (m, 1H, CHH), 5,35 (m, 1H, CHH), 5,40 (s, 1H, CH), 7,16 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, Ar-H), 7,39 (m, 3H, Ar-H), 7,60 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, Ar-H), 7,67 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H, Ar-H), 7,76 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H, Ar-H), 9,87 (sa, 1H, OH), 11,41 (sa, 1H, NH). **RMN-¹³C** δ (DMSO-*d*₆, ppm): 23,98 (CH₂), 40,49 (CH₂), 51,30 (CH), 65,53 (CH), 121,21 (CH), 122,55 (CH), 123,01 (CH), 125,67 (C), 126,17 (CH), 126,70 (CH), 126,87 (CH), 129,96 (C), 130,18 (C), 139,48 (C), 139,56 (C).

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3367 (NH, OH), 1450 (OH).

P.f. 117°C (descomposición).

AE: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NOCl} \cdot 0,3 \text{H}_2\text{O}$, C: 68,83; H: 6,49; N: 5,01. encontrado, C: 68,92; H: 5,77; N: 4,95.

Ejemplo 2

4-bromo-5-metoxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (**OXO 16**) y 3-bromo-5-metoxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (**OXO 15**)

ES 2 367 617 B2

Sobre una disolución de **OXO 5** (960 mg, 3,68 mmol) en CH₃CN (40 mL) se añadió gota a gota una solución de Br₂ 0,5M en CH₃CN (51 mL, 25 mmol), siendo agitada constantemente a 80°C por 2 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción, se concentró al vacío dando un residuo que fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/CH₂Cl₂ 3:7), obteniéndose **OXO 16** como agujas de color amarillo brillante [235 mg, 18% de rendimiento] y **OXO 15** como pelillos de color amarillo pardusco [354 mg, 28% de rendimiento] en ciclohexano.

RMN-¹H (OXO 16) δ (CDCl₃, ppm): 4,17 (s, 3H, *O*-5-CH₃), 7,63 (ddd, *J* = *J'* = 7,6 Hz, *J''* = 1,2 Hz, 1H, H-10), 7,78 (ddd, *J* = *J'* = 7,9 Hz, *J''* = 1,4 Hz, 1H, H-9), 7,94 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H, H-3), 8,23 (s, 1H, H-6), 8,33 (dd, *J* = 7,8 Hz, *J'* = 1,1 Hz, 1H, H-11), 8,69 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H, H-2), 8,81 (dd, *J* = 7,9 Hz, *J'* = 0,9 Hz, 1H, H-8). **RMN-¹³C (OXO 17)** δ (CDCl₃, ppm): 57,21 (*O*-5-CH₃), 115,0 (C-3), 115,27 (C-6), 119,21 (C-4), 119,38 (C-3b), 125,60 (C-11), 127,53 (C-8), 129,69 (C-6a), 130,54 (C-9), 131,86 (C-3a), 134,32 (C-10), 136,22 (C-7a), 136,42 (C-11a), 145,18 (C-2), 148,69 (C-11b), 157,15 (C-5), 182,77 (C-7).

IR (OXO 16) (KBr, ν, cm⁻¹): 1689 (C=O).

P.f. (OXO 16) 215-218°C.

EMBR (OXO 16) (*m/z*): 340,1 (M⁺, 33,2), 339,1 (100).

AE: calculado para C₁₇H₁₀BrNO₂, C: 60,02; H: 2,96; N: 4,12. encontrado, C: 60,07; H: 2,92; N: 3,96.

RMN-¹H (OXO 15) δ (CDCl₃, ppm): 3,96 (s, 3H, *O*-5-CH₃), 7,48 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, H-4), 7,54 (ddd, *J* = *J'* = 7,6 Hz, *J''* = 1,2 Hz, 1H, H-10), 7,69 (ddd, *J* = *J'* = 7,6 Hz, *J''* = 1,0 Hz, 1H, H-9), 8,07 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, H-6), 8,22 (dd, *J* = 7,8 Hz, *J'* = 1,0 Hz, 1H, H-11), 8,63 (s, 1H, H-2), 8,62 (dd, *J* = 7,9 Hz, *J'* = 0,8 Hz, 1H, H-8). **RMN-¹³C (OXO 16)** δ (CDCl₃, ppm): 56,11 (*O*-5-CH₃), 110,98 (C-4), 118,96 (C-3), 119,64 (C-6), 122,07 (C-3b), 125,39 (C-11), 127,65 (C-8), 130,47 (C-9), 131,10 (C-6a), 131,76 (C-3a), 134,30 (C-10), 136,35 (C-7a/C-11a), 146,01 (C-2), 147,27 (C-11b), 161,71 (C-5), 182,51 (C-7).

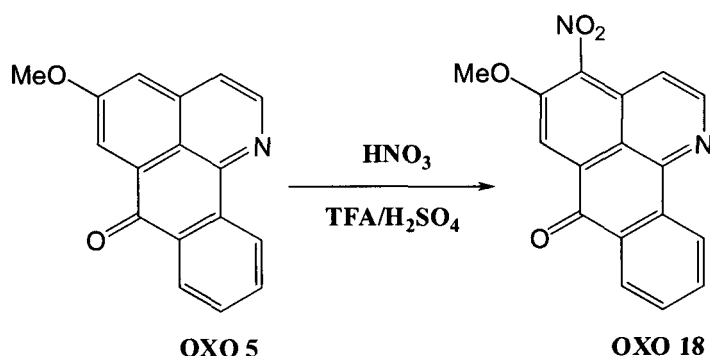
IR (OXO 15) (KBr, ν, cm⁻¹): 1664 (C=O).

P.f. (OXO 15) 203-204°C.

EMBR (OXO 15) (*m/z*): 340,95 (M⁺, 100).

Ejemplo 3

4-nitro-5-metoxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (**OXO 18**)



Sobre una disolución de **OXO 5** (200 mg, 0,76 mmol) en TFA (10 mL) se añadió gota a gota una solución de H₂SO₄/HNO₃ 1:1 (10 mL), siendo agitada constantemente a temperatura ambiente (22°C) por 4 horas. Después de diluir la mezcla de reacción con agua (50 mL), se basificó la solución con NH₄OH a pH 8-9, extrayéndose con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos fueron secados con Na₂SO₄, filtrados y concentrados al vacío obteniéndose **OXO 18** como un sólido amorfo de color amarillo [167 mg, 71% de rendimiento].

RMN-¹H δ (DMSO-*d*₆, ppm): 4,24 (s, 3H, *O*-5-CH₃), 7,65 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H, H-3), 7,78 (dd, *J* = 8,1 Hz, *J'* = 1,2 Hz, 1H, H-10), 7,94 (dd, *J* = 8,0 Hz, *J'* = 1,3 Hz, 1H, H-9), 8,28 (dd, *J* = 7,2 Hz, *J'* = 1,0 Hz, 1H, H-11), 8,44 (s, 1H, H-6), 8,81 (m, 2H, H-2/H-8). **RMN-¹³C** δ (DMSO-*d*₆, ppm): 58,70 (*O*-5-CH₃), 114,37 (C-6), 116,78 (C-3b), 117,54 (C-3), 126,14 (C-11), 128,22 (C-3a), 129,16 (C-8), 129,42 (C-9), 131,57 (C-10), 132,17 (C-7a), 132,51 (C-6a), 135,13 (C-4), 135,78 (C-11a), 147,31 (C-2), 150,07 (C-5), 152,60 (C-11b), 181,77 (C-7).

ES 2 367 617 B2

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 1673 (C=O), 1353 y 1530 (-NO₂).

P.f. 231-233°C.

5 **EMBR** (m/z): 306,1 (M⁺, 100).

EMAR calculado para C₁₇H₁₀N₂O₄ 306,2802, encontrado 306,06240.

10 **AE**: calculado para C₁₇H₁₀N₂O₄, C: 66,67; H: 3,29; N: 9,15. encontrado, C: 66,41; H: 3,27; N: 9,03.

15

20

25

30

35

40

45

50

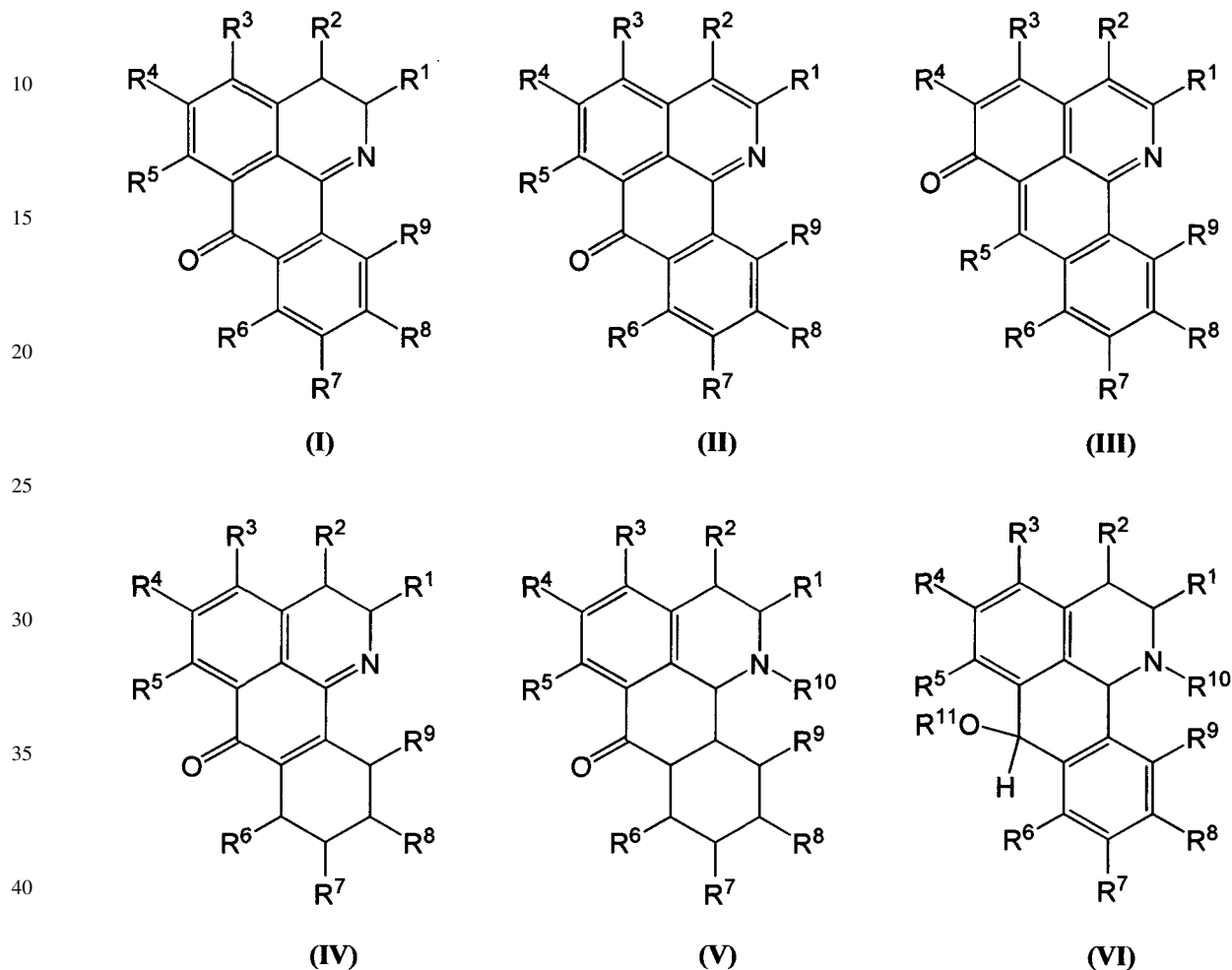
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Uso de oxoaporfinas con la fórmula general I, II, III, IV, V, y VI, sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, tautómeros, esteroisómeros y N-óxidos, para la elaboración de una composición farmacéutica para el tratamiento de malaria,



45 donde

- $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8,$ y R^9 son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno de sustituido o no sustituido, cicloheteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, $-OR^b$ y $-NR^aR^b$;

- R^{10} se selecciona entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, $-NR^aR^b$, $-S(O)_mNR^aR^b$, $-C(O)R^b$, $-CO_2R^b$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$;

- R^{11} se selecciona entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, $-S(O)_mNR^aR^b$, $-C(O)NR^aR^b$;

R^a y R^b se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloheteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o R^a y R^b conjuntamente forman un anillo de heterociclo sustituido o no sustituido, de 4 a 7 miembros conteniendo 0-2 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre oxígeno, azufre y $N-R^c$, donde R^c se selecciona entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, o $-C(O)R^b$.

2. Uso de compuestos con la fórmula general (I), según la reivindicación 1, donde

- R^1 y R^2 son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, $-OR^b$ y $-NR^aR^b$;

ES 2 367 617 B2

- R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno de sustituido o no sustituido, cicloheteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, -OR^b y -NR^aR^b;

5 donde R^a y R^b son como se definieron en la reivindicación 1.

3. Uso de compuestos con la fórmula general (I), según la reivindicación 2, donde

10 R¹ y R² son hidrógeno y R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre hidrógeno, halógeno, y -OR^b;

donde R^b se selecciona preferentemente entre hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido.

15 4. Uso de compuestos con la fórmula general (II), según la reivindicación 1, donde

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o -OR^b;

20 donde R^b es como se definió en la reivindicación 1.

25 5. Uso de compuestos con la fórmula general (II), según la reivindicación 4, donde

R¹ y R² se seleccionan entre hidrógeno o halógeno, y R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre hidrógeno, halógeno, nitro, y -OR^b; donde R^b se selecciona preferentemente entre hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido.

30 6. Uso de compuestos con la fórmula general (III), según la reivindicación 1, donde

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre hidrógeno, halógeno y -OR^b;

35 donde R^b se selecciona preferentemente entre hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido.

7. Uso de compuestos con la fórmula general (IV), según la reivindicación 1, donde

40 - R¹, R², R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, -OR^b y -NR^aR^b;

45 - R³, R⁴, R⁵ son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno de sustituido o no sustituido, cicloheteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, -OR^b y -NR^aR^b;

donde R^a y R^b son como se definieron en la reivindicación 1.

50 8. Uso de compuestos con la fórmula general (IV), según la reivindicación 7, donde

R¹, R², R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son hidrógeno y R³, R⁴, R⁵ son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre hidrógeno o -OR^b; donde R^b se selecciona preferentemente entre hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido.

55 9. Uso de compuestos con la fórmula general (V), según la reivindicación 1, donde

- R¹, R², R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, -OR^b y -NR^aR^b;

60 - R³, R⁴, R⁵ son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno de sustituido o no sustituido, cicloheteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, -OR^b y -NR^aR^b;

65 - R¹⁰ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, -NR^aR^b, -S(O)_mNR^aR^b, -C(O)R^b, -CO₂R^b, -C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, -NR^aC(O)NR^aR^b;

donde R^a y R^b son como se definieron en la reivindicación 1.

ES 2 367 617 B2

10. Uso de compuestos con la fórmula general (V), según la reivindicación 9, donde

R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son hidrógeno, y R^3 , R^4 , R^5 se seleccionan preferentemente entre hidrógeno y $-OR^b$; donde R^b se selecciona preferentemente entre hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido.

5

11. Uso de compuestos con la fórmula general (VI), según la reivindicación 1, donde

- R^1 y R^2 son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo de sustituido o no sustituido, $-OR^b$ y $-NR^aR^b$;

10

- R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo de sustituido o no sustituido, cicloheteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, $-OR^b$ y $-NR^aR^b$;

15

- R^{10} es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, $-NR^aR^b$, $-S(O)_mNR^aR^b$, $-C(O)R^b$, $-CO_2R^b$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, o $-NR^aC(O)NR^aR^b$; donde R^a y R^b son como se definieron anteriormente.

20

- R^{11} es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, $-S(O)_mNR^aR^b$, o $-C(O)NR^aR^b$;

donde R^a y R^b son como se definieron en la reivindicación 1.

25

12. Uso de compuestos con la fórmula general (VI), según la reivindicación 11, donde

R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} son hidrógeno y R^3 , R^4 , R^5 , son cada uno de ellos seleccionados preferentemente entre hidrógeno o $-OR^b$; donde R^b se selecciona preferentemente entre hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido.

30

13. Uso de compuestos de fórmula general I, II, III, IV, V y VI, según la reivindicación 1, seleccionados preferentemente entre:

35

- 2,3-dihidro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona

- 5-metoxi-2,3-dihidro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona

- 5-metoxi-6-hidroxi-2,3-dihidro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona

40

- 7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona

- 5-metoxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona

45

- 5-metoxi-6-hidroxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona

- 5-hidroxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona

- 3-bromo-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona

50

- 3-bromo-5-metoxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona

- 4-bromo-5-metoxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona

- 9-nitro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona

55

- 4-nitro-5-metoxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona

- 5-metoxi-6H-dibenzo[de,h]quinolin-6-ona

60

- 5-metoxi-2,3,8,9,10,11-hexahidro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona

- 2,3,8,9,10,11-hexahidro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona

- 5-metoxi-6-hidroxi-1,2,3,7a,8,9,10,11,11a,11b-decahidro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona

65

- 5-metoxi-7-hidroxi-1,2,3,11b-tetrahidro-7H-dibenzo[de,h]quinolina

- 7-hidroxi-1,2,3,11b-tetrahidro-7H-dibenzo[de,h]quinolina

ES 2 367 617 B2

14. Uso de un compuesto de fórmula general I, II, III, IV, V ó VI, como se definieron en las reivindicaciones de 1 a 13, para la preparación de un medicamento para administrar por vía oral en el tratamiento de malaria.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201000501

②② Fecha de presentación de la solicitud: 19.04.2010

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	WO 2009034216 A1 (UNIV. DE SANTIAGO DE COMPOSTELA) 19.03.2009, todo el documento.	14
A	LIKHITWITAYAWUID, K, y col. Cytotoxic and antimalarial alkaloids from the tubers of <i>Stephania pierrei</i> . <i>Journal of Natural Products</i> . 1993, Vol. 56, Nº 9, páginas 1468-78, ISSN 0163-3864. Todo el documento, en especial página 1475, tabla 4.	1-15
A	WIRASATHIEN, L. y col. Biological Activities of Alkaloids from <i>Pseuduvaria setosa</i> . <i>Pharmaceutical Biology</i> . 2006, Vol. 44, No. 4, páginas 274-278. Todo el documento.	1-15
A	KIRANDEEP, K. y col. Antimalarials from nature. <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry</i> . Mayo 2009, Vol. 17, Nº 9, páginas 3229-3256. Página 3233, párrafo "3.3. Protoberbine and aporphine alkaloids"; figura 4.	1-15
A	KANOKMEDHAKUL, S. y col. New Antimalarial Bis-dehydroaporphine alkaloids from <i>Polyalthia debilis</i> . <i>Journal of Natural Products</i> . 2003, Vol. 66, Nº 5, páginas 616-619. Todo el documento.	1-15

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
27.06.2011

Examinador
E. Albarrán Gómez

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/473 (2006.01)

A61P33/06 (2006.01)

C07D221/18 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P, C07D

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, REGISTRY, HCAPLUS, BEILSTEIN, WPI, PUBMED

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 27.06.2011

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-13, 15	SI
	Reivindicaciones 14	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-13, 15	SI
	Reivindicaciones 14	NO

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

Base de la Opinión.-

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

1. Documentos considerados.-

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

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2009034216 A1 (UNIV. DE SANTIAGO DE COMPOSTELA)	19.03.2009
D02	LIKHITWITAYAWUID, K, y col. Cytotoxic and antimalarial alkaloids from the tubers of <i>Stephania pierrei</i> . Journal of Natural Products. 1993, Vol. 56, Nº 9, páginas 1468-78, ISSN 0163-3864.	
D03	WIRASATHIEN, L. y col. Biological Activities of Alkaloids from <i>Pseudovaria setosa</i> . Pharmaceutical Biology. 2006, Vol. 44, No. 4, páginas 274-278.	
D04	KIRANDEEP, K. y col. Antimalarials from nature. Bioorganic & Medicinal Chemistry. Mayo 2009, Vol. 17, Nº 9, páginas 3229-3256.	
D05	KANOKMEDHAKUL, S. y col. New Antimalarial Bis-dehydroaporphine alkaloids from <i>Polyalthia debilis</i> . Journal of Natural Products. 2003, Vol. 66, Nº 5, páginas 616-619.	

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

La presente invención se refiere al uso de compuestos tipo oxoisoaporfina de fórmulas generales (I), (II), (III), (IV), (V) y (VI), en el tratamiento de la malaria y a las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos.

El documento D01 tiene por objeto el uso de compuestos que responden a las fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (VI) de la solicitud, como inhibidores selectivos de la enzima monoamino oxidasa A (MAO-A) para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de trastornos o desórdenes depresivos.

En consecuencia, se considera que la reivindicación 14 de la presente solicitud dirigida a las composiciones farmacéuticas de estos compuestos, carece de novedad (Art. 6.1. LP 11/1986).

El documento D02 describe aporfina extraída de tubérculos de *Stephania pierrei* y la evaluación de sus propiedades antimaláricas (página 1475, tabla 4). Ninguno de estos compuestos posee una actividad comparable a la de los controles cloroquina, quinina, mefloquina y artemisina.

El documento D03 analiza 4 alcaloides de *Pseudovaria setosa*, siendo dos ellos oxoaporfina, oxoestefanina y liriodenina. Este último compuesto, liriodenina, mostró tener actividad antimalárica con un IC₅₀ de 2,8 µg/ml comparado con la dihidroartemisina (página 277, tabla 2).

El documento D04 constituye una revisión bibliográfica de los compuestos antimaláricos obtenidos de la naturaleza. Los autores dedican un apartado a los alcaloides tipo aporfina (página 3233 y 3234; figura 4), entre los que se menciona el compuesto norcoridina con alta actividad antimalárica (IC₅₀ de 3.08 µM).

El documento D05 describe alcaloides con estructura bis-deshidroaporfina procedentes de plantas medicinales de Tailandia, los compuestos 3 y 4 poseen moderada actividad antimalárica con IC₅₀ de 5.4 y 4.1 µg/ml.

No se ha encontrado divulgado en el estado de la técnica el uso de compuestos tipo oxoisoaporfina de fórmulas generales (I), (II), (III), (IV), (V) y (VI) en el tratamiento de la malaria. Por lo tanto, se considera que las reivindicaciones 1-13 y 15 de la presente solicitud tienen novedad e implican actividad inventiva (Art. 6.1. y 8.1 LP 11/1986).