

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 714**

21 Número de solicitud: 201431466

51 Int. Cl.:

**C07D 239/74** (2006.01)

**A61K 31/517** (2006.01)

**A61P 33/02** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**03.10.2014**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**29.12.2014**

71 Solicitantes:

**UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE  
COMPOSTELA (100.0%)  
Edificio EMPRENDIA-Campus Vida  
15782 Santiago de Compostela (A Coruña) ES**

72 Inventor/es:

**SOBARZO SÁNCHEZ, Eduardo;  
MARTÍNEZ UBEIRA, Florencio;  
MARTÍNEZ SERNÁNDEZ, Victoria y  
URIARTE VILLARES, Eugenio**

74 Agente/Representante:

**PARDO SECO, Fernando Rafael**

54 Título: **Aplicación terapéutica de análogos de pirimidinas contra la Leishmaniosis**

57 Resumen:

Aplicación terapéutica de análogos de pirimidinas contra la leishmaniosis. La presente invención se refiere a compuestos de estructura I y II para el tratamiento cutáneo y visceral de la Leishmaniosis. Específicamente se refiere al tratamiento frente a algunas especies del género Leishmania, en particular, L. amazonensis, L. infantum, L. braziliensis y L. guyanensis. La citotoxicidad de estos compuestos fue determinada frente a macrófagos de la línea celular 774.

ES 2 525 714 A1

**DESCRIPCIÓN****APLICACIÓN TERAPÉUTICA DE ANÁLOGOS DE PERIMIDINONAS CONTRA LA LEISHMANIOSIS****SECTOR TÉCNICO DE LA INVENCION**

5 La presente invención se refiere a compuestos de estructura I y II para el tratamiento cutáneo y visceral de la Leishmaniosis. Específicamente se refiere al tratamiento frente a algunas especies del género *Leishmania*, en particular, *L. amazonensis*, *L. infantum*, *L. braziliensis* y *L. guyanensis*. La citotoxicidad de estos compuestos fue determinada frente a macrófagos de la línea celular 774.

**ESTADO DE LA TÉCNICA**

10 *Leishmania* es una infección causada por un protozoo perteneciente a la familia *Trypanosomatidae* y género *Leishmania*. Se considera a esta enfermedad parasitaria una de las más relevantes e influyentes de las enfermedades tropicales y que afecta a millones de personas por todo el mundo, según registro de la Organización Mundial para la Salud.

15 Dicha enfermedad puede originar un amplio repertorio de síntomas clínicos, que pueden diferir según las diferentes enfermedades que pueden causar las especies que se incluyen dentro del género *Leishmania*. En este sentido, cabe destacar que el género *Leishmania* abarca especies diferenciadas geográficamente como *L. major* y *L. infantum* (especies del Viejo Mundo), o *L. braziliensis* (especie del Nuevo Mundo), las cuales pueden ser identificadas empleando técnicas moleculares.

20 Entre las diferentes enfermedades causadas por este protozoo, la leishmaniosis cutánea es la forma más común y extendida de leishmaniosis humana. La Leishmaniosis visceral (VL, también conocido como Kala-azar) es la forma más severa y fatal sino es tratada adecuadamente. La leishmania genera una alta mortalidad en numerosos países, al ser causantes de un amplio espectro de enfermedades que se agrupan en tres formas principales: Leishmaniosis cutánea, muco-cutánea y visceral (Desjeux, P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* **2004**, 27, 305-318). Ante la no existencia de vacunas eficaces, el control de la enfermedad está basado principalmente en la quimioterapia, entre cuyos fármacos se incluyen los antimoniales pentavalentes como el estibogluconato de sodio y el antimonio de meglumina, desarrollados hace más de cinco décadas como los primeros fármacos de alta efectividad. En casos donde existe una recaída, los pacientes necesitan tratamientos con medicamentos de segunda generación como la Anfotericina B o pentamidina (Mireille Basselin, Hubert Denise, Graham H. Coombs and Michael P. Barrett. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2002**, 46, 3731-3738; Purkait B, Kumar A, Nandi N, Sardar AH, Das S, Kumar S, Pandey K, Ravidas V, Kumar M, De T, Singh D, Das P. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012**, 56, 1031-1041).

30 Aunque actualmente la administración de la Anfotericina B se basa actualmente en una formulación liposomal que hace que los efectos secundarios sean menores, los costos de producción de esta droga son altísimos para la disponibilidad y tratamiento real de la población afectada. Más aún, los actuales costos de las terapias contra la Leishmania, la citotoxicidad de los medicamentos usados comercialmente y el aumento de la resistencia de los parásitos hacen necesario la búsqueda de nuevas alternativas sintéticas o de fuentes naturales para el tratamiento de la enfermedad (Croft, S. L.; Coombs, G. H. Leishmaniasis-current chemotherapy and recent advances in the search for novel drugs. *Trends Parasitol.* **2003**, 19, 502-508).

40 En este sentido, alcaloides de estructura química 7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona denominados "oxoisoaporfinas" fueron altamente efectivos en ensayos *in vitro* e *in vivo* frente a *L. amazonensis*, *L. infantum*, *L. braziliensis* y *L. guyanensis* con una inhibición al crecimiento del parásito, en el hígado y el bazo, del 98 y 77 % respectivamente (Eduardo Sobarzo-Sánchez, Florencio Martínez Ubeira, Humberto González-Díaz, María Auxiliadora Dea-Ayuela, Francisco Bolás Fernández, Pablo Bilbao Ramos. "Uso de oxoisoaporfinas en el tratamiento contra la Leishmaniosis", *International Patent (PCT)* **2013**, WO2013045730 A1; Eduardo Sobarzo-Sánchez, Pablo Bilbao-Ramos, María Dea-Ayuela, Humberto González-Díaz, Matilde Yañez, Eugenio Uriarte, Lourdes Santana, Victoria Martínez-Sernández, Francisco Bolás Fernández, Florencio M. Ubeira. Synthetic Oxoisoaporphine Alkaloids: In Vitro, In Vivo and In Silico Assessment of Antileishmanial Activities. *Plos One*, **2013**, 8(10), e77560).

50 Así, derivados de oxoisoaporfinas presentaron una baja citotoxicidad en ensayos *in vitro* e *in vivo*, lo que no enmascararía la posible actividad antiparasitaria, y una interesante efectividad y selectividad frente a determinadas especies de *Leishmania*, lo que los potenciaba como novedosas estructuras químicas que pudieran ser explotadas como posibles fármacos antiparasitarios.

Aún así, dada la relevancia de esta enfermedad parasitaria, sigue siendo necesario desarrollar nuevos compuestos de elevada especificidad y baja toxicidad para el tratamiento de la misma.

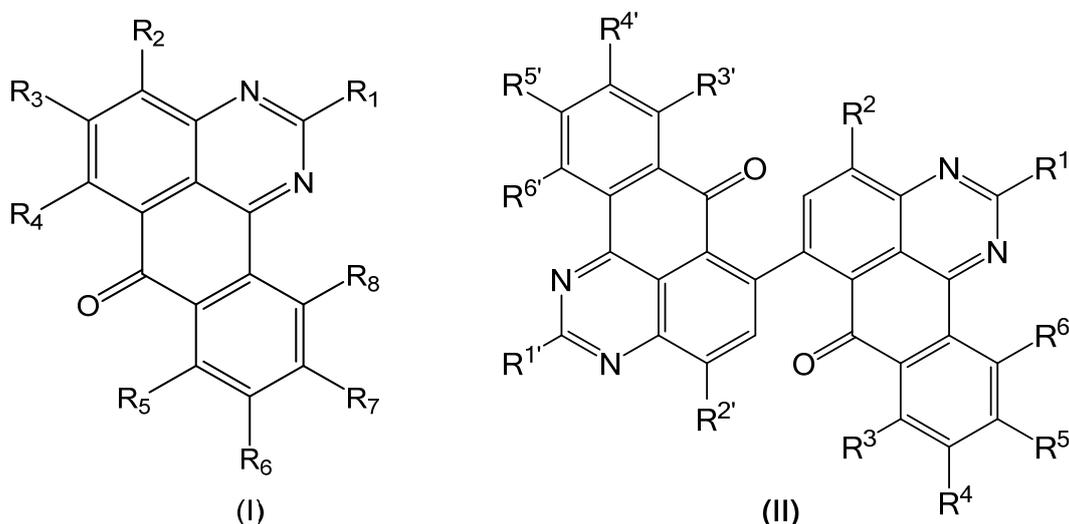
## DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Los autores de la presente invención diseñaron y desarrollaron nuevos alcaloides altamente efectivos contra diferentes especies de Leishmania. Estos compuestos difieren en la estructura química de las oxoisoaporfina porque se ha introducido un átomo de nitrógeno adicional formando un anillo de pirimidina en estos alcaloides.

5 De esta forma, se han obtenido compuestos con alta selectividad y eficiencia en contra de algunas de las cuatro especies de Leishmania (*L. braziliensis*, *L. amazonensis*, *L. guyanensis* y *L. infantum*) y una muy baja citotoxicidad, con la ventaja adicional de presentar una alta absorción de los mismos en el organismo sin ser excretados, debido a su alta lipofiliidad, y su fácil obtención por medios sintéticos.

10 En la presente invención se describen los compuestos de estructura I y II que presentan baja toxicidad y que son capaces de inhibir de forma efectiva y selectiva el crecimiento del parásito en experimentos *in vitro* frente a promastigotes de las especies *Leishmania amazonensis*, *Leishmania braziliensis*, *Leishmania guyanensis* y *Leishmania infantum*.

15 En un aspecto, la presente invención se dirige al uso de los compuestos de fórmula I y II, sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, tautómeros, estereoisómeros y *N*-óxidos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de leishmaniosis.



donde:

20 -  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^4$ ,  $R^{4'}$ ,  $R^5$ ,  $R^{5'}$ , y  $R^6$ ,  $R^{6'}$  se seleccionan de forma independiente de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, formilo, alquilo sustituido y no sustituido, alqueno,  $-OR^b$  y  $-NR^aR^b$ ;

25  $R^a$  y  $R^b$  se seleccionan de forma independiente de entre el grupo consistente en 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  $-C(O)R^b$ .

30 En otro aspecto la invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende los compuestos de fórmula I o II según se han descrito anteriormente, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto de la invención se dirige al uso de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I y II, como se describieron anteriormente, y un vehículo farmacéuticamente aceptable para la preparación de un medicamento para el tratamiento de leishmaniosis.

35 En otro aspecto, la invención se dirige a los compuestos de fórmula II, como se han descrito anteriormente.

**Descripción detallada de la invención**

- 5 “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,  $-NR^aR^b$ ,  $-C(O)R^b$ ,  $-CO_2R^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)R^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^b$ ,  $-NR^aC(O)NR^aR^b$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ , cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo y heteroarilo; donde  $R^a$  y  $R^b$  son como se definieron previamente.
- 10 “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,  $-NR^aR^b$ ,  $-C(O)R^b$ ,  $-CO_2R^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)R^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^b$ ,  $-NR^aC(O)NR^aR^b$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ , alquilo, arilo y heteroarilo; donde  $R^a$  y  $R^b$  son como se definieron previamente.
- 15 “Alquenilo” 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,  $-NR^aR^b$ ,  $-C(O)R^b$ ,  $-CO_2R^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)R^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^b$ ,  $-NR^aC(O)NR^aR^b$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ , alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo y heteroarilo; donde  $R^a$  y  $R^b$  son como se definieron previamente.
- 20 “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  $-OR^b$ ,  $-NR^aS(O)_mR^b$  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.
- 25 “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  $-OR^b$ ,  $-NR^aS(O)_mR^b$  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, alquenilo, arilo y heteroarilo; donde  $R^a$  y  $R^b$  son como se definieron previamente.
- 30 “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  $-OR^b$ ,  $-NR^aS(O)_mR^b$  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, alquenilo, arilo y heteroarilo; donde  $R^a$  y  $R^b$  son como se definieron previamente.
- 35 “Halógeno” es flúor, cloro, bromo o yodo.
- 40 De acuerdo a una realización particular, los valores  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ , y  $R^8$  en los compuestos de fórmula (I), según se definieron anteriormente, se seleccionan de forma independiente de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo sustituido y no sustituido, alquenilo, formilo, halógeno,  $-OR^b$  y  $-NR^aR^b$ ; donde  $R^a$  y  $R^b$  son como se definieron anteriormente.
- 45 De acuerdo a otra realización particular, en el compuesto de fórmula (I)  $R^1$  se selecciona entre hidrógeno, metilo, formilo e hidroximetil y  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ , y  $R^8$  se seleccionan de forma independiente de entre el grupo consistente en hidrógeno, metilo, halógeno, y  $-OR^b$ ; donde  $R^b$  se selecciona entre hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido.
- 50 De acuerdo a una realización particular, los valores  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^4$ ,  $R^{4'}$ ,  $R^5$ ,  $R^{5'}$ , y  $R^6$ ,  $R^{6'}$  en los compuestos de fórmula (II), según se definieron anteriormente, se seleccionan de forma independiente de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, formilo, alquilo sustituido y no sustituido, alquenilo,  $-OR^b$  y  $-NR^aR^b$ ; donde  $R^a$  y  $R^b$  son como se definieron anteriormente.
- 55 De acuerdo a otra realización particular, en el compuesto de fórmula (II)  $R^2$  y  $R^{2'}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, metilo y  $-OR^b$ ; donde  $R^b$  se selecciona entre hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido, y  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^4$ ,  $R^{4'}$ ,  $R^5$ ,  $R^{5'}$ ,  $R^6$ , y  $R^{6'}$  son hidrógeno.
- 60

De acuerdo a otra realización particular, los compuestos de fórmula I y II, son seleccionados entre:

1. 7H-benzo[e]perimidin-7-ona
2. 8-cloro-7H-benzo[e]perimidin-7-ona
3. 6-hidroxi-7H-benzo[e]perimidin-7-ona
4. 6-metoxi-7H-benzo[e]perimidin-7-ona
5. 4-metil-7H-benzo[e]perimidin-7-ona
6. 2-metil-7H-benzo[e]perimidin-7-ona
7. 7-oxo-7H-benzo[e]perimidin-2-carbaldehido
8. 6-hidroxi-2-metil-7H-benzo[e]perimidin-7-ona
9. 8-cloro-6-hidroxi-7H-benzo[e]perimidin-7-ona
10. 8-cloro-6-hidroxi-2-metil-7H-benzo[e]perimidin-7-ona
11. 2-(hidroximetil)-7H-benzo[e]perimidin-7-ona
12. 8-cloro-2-metil-7H-benzo[e]perimidin-7-ona
13. 8-cloro-7-oxo-7H-benzo[e]perimidin-2-carbaldehido
14. 7H,7'H-[6,6'-bibenzo[e]perimidin]-7,7'-diona
15. 4,4'-dimetil-7H,7'H-[6,6'-bibenzo[e]perimidin]-7,7'-diona
16. 4,4'-dibromo-7H,7'H-[6,6'-bibenzo[e]perimidin]-7,7'-diona

La actividad de los compuestos de la invención fue probada frente diferentes especies de *Leishmania*, y se comprobó que los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento frente a las especies *Leishmania amazonensis*, *L. infantum*, *L. braziliensis* y *L. guyanensis*. Así, en una realización particular, la invención se refiere al uso de cualquiera de los compuestos anteriormente descritos para la preparación de un medicamento para el tratamiento de *Leishmania amazonensis*, *L. infantum*, *L. braziliensis* y *L. guyanensis*.

Los compuestos de la invención son adecuados para preparar composiciones farmacéuticas para la preparación de un medicamento para el tratamiento de leishmaniosis.

El uso de las composiciones farmacéuticas de la invención se dirige a la administración por vía oral, inyectable o tópica. De entre las composiciones farmacéuticas que se pueden preparar son de especial interés para la invención las composiciones útiles para la administración por vía tópica. Así, en una realización particular, el uso de cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriormente descritas se dirige a la vía tópica. Las composiciones empleadas en la vía tópica pueden tener la forma de gel o pomada. En una realización particular, las composiciones administradas por vía tópica comprenden además carbopol®.

Los compuestos de la invención (**A1-A13**) pueden prepararse mediante técnicas habitualmente empleadas en la química y conocidas por un experto en la materia. Algunos de los compuestos de fórmulas (I) se describieron en: [Synthesis, structure, geometrical, and spectral characteristics of the (HLn)<sub>2</sub>[CuCl<sub>4</sub>] complexes. Crystal and molecular structure of bis(2-methylimidazolium) tetrachlorocuprate(II). Kovalchukova, O. V.; Palkina, K. K.; Strashnova, S. B.; Zaitsev, B. E. *Russ. J. Coord. Chem.* **2008**, *34*, 830-835.; Method of obtaining highly pure 7H-benzo[e]perimidin-7-one. Golubski, Zbigniew; Kowal, Ryszard. *Polish Patent* **2006**, PL 192093 B1 2006083; Tetracycle formation from the reaction of acetophenones with 1-aminoanthraquinone, and further annulation of pyridine and diazepine rings. Deady, L. W.; Smith, C. L. *Aust. J. Chem.* **2003**, *56*(12), 1219-1224; Benzoperimidine-carboxylic acids and derivatives as antagonists of corticotropin releasing factor receptors. Rabinovich, A. K.; Dhanoa, D. S.; Luthin, D. R.; Bychowski, R. A.; Bhumralkar, Dilip R. *PCT Int. Appl.* **1998**, WO 9808821 A1 19980305; Synthesis of anthrapyrimidine derivatives. Nishio, Kazuo; Kasai, Toshiyasu; Tsuruoka, Shinzo. *Kogyo Kagaku Zasshi* **1968**, *71*(12), 2026-2033; Preparation of 6-hydroxy-7H-benzo[e]perimidin-7-one (4-hydroxyanthrapyrimidine). Kowal, Ryszard; Golubski, Zbigniew E. *Polish Patent* **2001**, PL 180370 B1 20010131; Anthrapyrimidines. Weidinger, H.; Eilingsfeld, H.; Haese, G. *Deutsche Patent* **1963**, 1159456 (B); Transformations of 4-methylpyrimidinoanthrone under the action of alkaline agents and amines. Kazankov, M. V.; Zotova, O. A. *Russ. J. Org. Chem.* **1999**, *35*(11), 1706-1710; Dimerization mechanism of 4-methylpyrimidanthrone. Kazankov, M. V.; Zotova, O. A.; Ulanova, L. A.; Pykhtina, E. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2000**, *36*(2), 272-277; Synthesis and Cytotoxic Activity of 7-Oxo-7H-dibenz[*f*,*j*]isoquinoline and 7-Oxo-7H-benzo[e]perimidine Derivatives. Bu, X.; Deady, L. W.; Finlay, G. J.; Baguley, B. C.; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*(12), 2004-2014; Synthesis and cytotoxic activity of N-[(alkylamino)alkyl]carboxamide derivatives of 7-oxo-7H-benz[*d*]anthracene, 7-oxo-7H-naphtho[1,2,3-*de*]quinoline, and 7-oxo-7H-benzo[e]perimidine. Bu, X.; Chen, J.; Deady, L. W.; Smith, C. L.; Baguley, B. C.; Greenhalgh, D.; Yang, S.; Denny, W. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*(11), 3657-3665; A facile and efficient method for hydroxylation of azabenzanthrone compounds. Ning, F. X.; Weng, X.; Huang, S. L.; Gu, L. J.; Huang, Z. S.; Gu, L. Q. *Chin. Chem. Lett.* **2011**, *22*(1), 41-44].

Los compuestos de fórmula (II) (**DIME14-DIME16**) pueden obtenerse a partir de los derivados sustituidos de 1-amino-4-bromo-antraquinona mediante la utilización de *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal en MeCN a reflujo, generando *in situ* la pérdida del átomo de bromo en la posición 4 de la antraquinona. La dimerización de los derivados bromados iniciales de 1-amino-antraquinona se genera en alto rendimiento y sin mayor purificación ulterior.

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

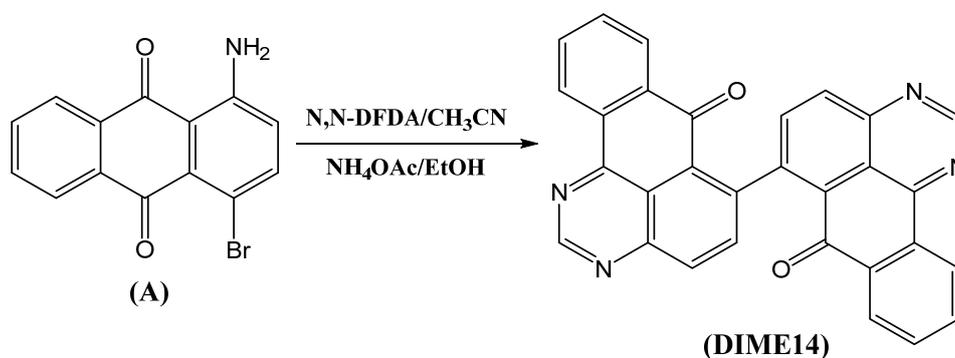
5

1. **SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS ANÁLOGOS DE BIS-PERIMIDINONAS (DIME14-DIME16)**

Ejemplo 1

10

7*H*,7'*H*-[6,6'-bibenzo[*e*]perimidin]-7,7'-diona (**DIME14**)



15

A una solución de CH<sub>3</sub>CN (50 mL) fue agregado de una vez la 1-amino-4-bromo-antraquinona (**A**) (16,55 mmol, 5g) y *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal (**N,N-DFDA**) (83,3 mmol, 12 mL) fue agregada gota a gota y refluja por 3 horas. Posteriormente la solución resultante fue concentrada al vacío y el residuo generado fue hecho reaccionar con NH<sub>4</sub>OAc (99 mmol, 8 g) en EtOH (100 mL). Al cabo del tiempo transcurrido, el sólido obtenido de color anaranjado fue filtrado al vacío y lavado repetidamente con EtOH frío. El compuesto fue cristalizado en una mezcla CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH para dar **DIME14** como cristales de color anaranjado [4.1g, 53% de rendimiento].

20

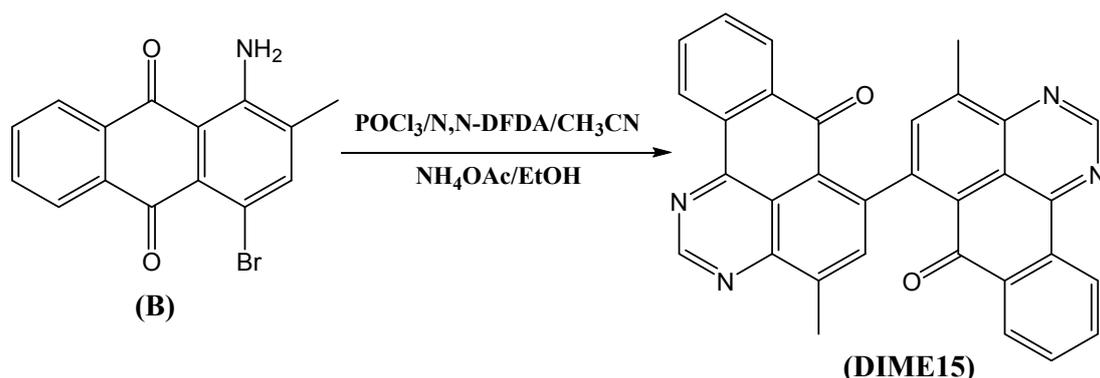
**RMN-<sup>1</sup>H (DIME14)** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm) δ 7.82 (*m*, 5H), 8.11 (*m*, 2H), 8.29 (*m*, 1H), 8.47 (*m*, 2H), 8.93 (*m*, 2H), 9.35 (*s*, 1H), 9.54 (*s*, 1H). **RMN-<sup>13</sup>C (DIME14)** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm) δ 121.9, 122.1, 122.4, 122.7, 123.8, 124.0, 128.4, 129.8, 131.9, 132.4, 132.6, 133.1, 134.1, 134.7, 135.1, 135.3, 135.8, 136.0, 136.5, 140.1, 140.5, 146.7, 146.8, 147.1, 147.8, 148.0, 154.4, 155.2, 180.1, 180.7. **AE:** calculado para C<sub>30</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: C, 77.91; H, 3.05; N, 12.12. encontrado, C, 77.83; H, 3.11; N, 12.09. **IQ-EM (m/z):** 462.8 (M<sup>+</sup>, 100). **IR (KBr, u, cm<sup>-1</sup>):** 1665 (C=O).

25

Ejemplo 2

4,4'-dimetil-7*H*,7'*H*-[6,6'-bibenzo[*e*]perimidin]-7,7'-diona (**DIME15**)

30

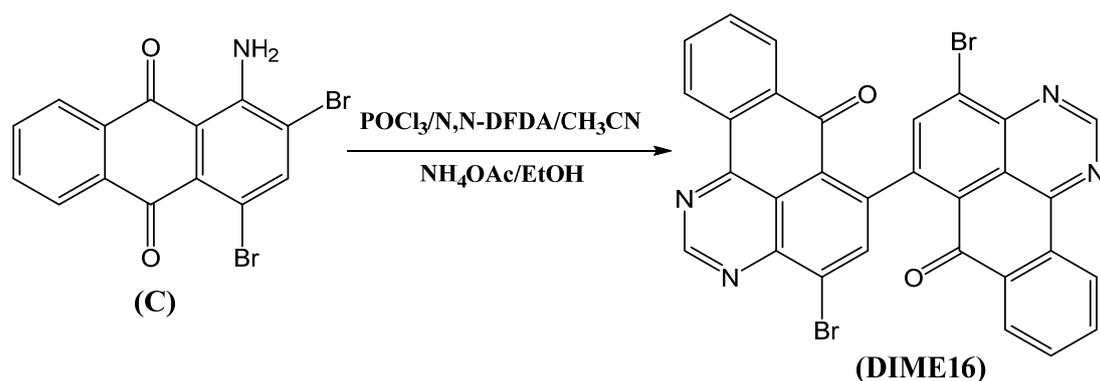


5  $\text{POCl}_3$  (12,6 mmol, 1,2 mL) fue agregado gota a gota sobre una solución de *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal (**N,N-DFDA**) (15,80 mmol, 2,1 mL) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (40 mL) sobre un baño de hielo-agua a  $0^\circ\text{C}$ . Posteriormente se dejó reaccionar la mezcla con agitación constante hasta alcanzar la temperatura ambiente, siendo agregado 1-amino-2-meil-4-bromo-antraquinona (**B**) (6,3 mmol, 2g) en una porción. La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 30 min. y a  $80^\circ\text{C}$  por un día. Al día siguiente se observó la formación de un sólido amarillo el cual fue filtrado al vacío y tratado con  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (2g) en EtOH (100 mL) a reflujo por 2 hr. Finalmente se generó **DIME15** como un sólido cristalino color anaranjado oscuro [2,89g, 94% de rendimiento].

10 **RMN- $^1\text{H}$  (DIME15)** (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , ppm)  $\delta$  2.85 (s, 6H), 7.79 (m, 4H), 8.10 (s, 2H), 8.42 (m, 2H), 8.85 (m, 2H), 9.50 (s, 2H). **RMN- $^{13}\text{C}$  (DIME15)** (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , ppm)  $\delta$  17.6, 17.8, 121.4, 121.7, 123.6, 123.8, 125.1, 125.2, 125.3, 126.5, 126.6, 126.8, 127.9, 128.0, 128.4, 132.7, 133.0, 133.6, 133.8, 134.0, 134.5, 141.1, 141.3, 141.4, 145.3, 148.1, 148.3, 154.6, 155.2, 155.3, 180.3, 180.4. **AE:** calculado para  $\text{C}_{32}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ : C, 78.36; H, 3.70; N, 11.42. encontrado, C, 78.31; H, 3.75; N, 11.31. **IQ-EM** ( $m/z$ ): 490.8 ( $\text{M}^+$ , 100). **IR** (KBr, u,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1658 (C=O).

15

## Ejemplo 3

4,4'-dibromo-7*H*,7'*H*-[6,6'-bibenzo[*e*]perimidin]-7,7'-diona (**DIME16**)

20  $\text{POCl}_3$  (16,4 mmol, 1,6 mL) fue agregado gota a gota sobre una solución de *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal (**N,N-DFDA**) (14,09 mmol, 2 mL) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (70 mL) sobre un baño de hielo-agua a  $0^\circ\text{C}$ . Posteriormente se dejó reaccionar la mezcla con agitación constante hasta alcanzar la temperatura ambiente, siendo agregado 1-amino-2,4-dibromo-antraquinona (**C**) (4,7 mmol, 1,79g) en una porción. La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 30 min. y a  $50^\circ\text{C}$  por un día. Al día siguiente se observó la formación de un sólido amarillo el cual fue filtrado al vacío y tratado con  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (2g) en EtOH (100 mL) a reflujo por 2 hr. Finalmente se generó **DIME16** como un sólido cristalino color anaranjado oscuro [1,81g, 62% de rendimiento].

25

5 **RMN-<sup>1</sup>H (DIME16)** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm) δ 7.86 (*m*, 4H), 8.47 (*m*, 2H), 8.65 (*m*, 2H), 8.92 (*m*, 2H), 9.61 (*s*, 2H). **RMN-<sup>13</sup>C (DIME16)** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm) δ 121.9, 122.5, 123.4, 123.8, 124.0, 124.5, 125.1, 125.3, 126.0, 126.8, 128.2, 128.8, 133.1, 133.3, 133.8, 134.0, 134.4, 135.7, 142.0, 142.4, 142.8, 144.4, 146.3, 147.4, 154.4, 155.3, 159.8, 160.2, 181.3, 181.6. **AE:** calculado para C<sub>30</sub>H<sub>12</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: C, 58.09; H, 1.95; N, 9.03. encontrado, C, 58.03; H, 1.97; N, 9.02. **IQ-EM** (*m/z*): 620.8 (M<sup>+</sup>, 100). **IR** (KBr, u, cm<sup>-1</sup>): 1665 (C=O).

## 2. PRUEBAS DE EFICACIA IN VITRO FRENTE A LEISHMANIA SPP

10 Se dispusieron promastigotes en fase de crecimiento logarítmico de las distintas especies de *Leishmania* (*L. infantum*, *L. braziliensis*, *L. amazonensis* y *L. guyanensis*) a una concentración de 1,25 x 10<sup>6</sup> promastigotes/mL, en un volumen final de 200 µL de medio Schneider en placas de cultivo de 96 pocillos. Para la determinación de la susceptibilidad a fármacos se prepararon diluciones seriadas de los compuestos en medio de cultivo Schneider (100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.12, 1.56, 0.78 µg/mL), que se añadieron por triplicado a las placas de cultivo. Se dejaron en incubación a 26°C en contacto con los compuestos y después de 48 horas, se añadieron  
15 20 µl de una solución de resazurina 2,5 mM en PBS, dejándose en incubación 3 h a 26° C. A continuación, se determinó la intensidad de fluorescencia en un espectrofluorímetro (Infinite Tecan I-control) a 535 nm (excitación) /590 nm (emisión) de longitud de onda. Finalmente, por comparación con los pocillos control se determinó el porcentaje de parásitos viables. La concentración inhibitoria media (IC<sub>50</sub>) se calculó empleando el método de Regresión Probit utilizando el paquete estadístico SPSS v.15.0.

20

## 3. CITOTOXICIDAD CELULAR

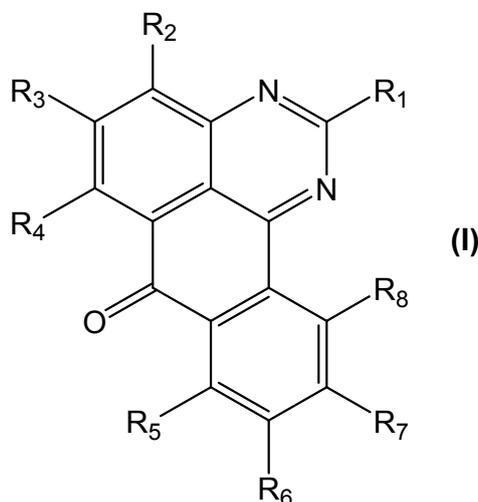
25 Se dispusieron macrófagos J774 en fase de crecimiento logarítmico a una concentración de 2,5x10<sup>5</sup> células/ml, en un volumen final de 200 µl en placas de cultivo de 96 pocillos. Se prepararon diluciones seriadas de los compuestos de igual forma que en la determinación de la eficacia *in vitro* medio de cultivo RPMI-1640, que se añadieron por triplicado a las placas de microtitulación. Se dejaron en incubación a 37° C en contacto con los compuestos y después de 24 horas, se añadieron 20 µl de una solución de resazurina 2,5 mM en PBS, dejándose en incubación 3 h a 37° C. A continuación, se determinó la intensidad de fluorescencia en espectrofluorímetro (Infinite Tecan I-control) a 535 nm (excitación) -590 nm (emisión) de longitud de onda. La  
30 concentración citotóxica media (CC<sub>50</sub>) se determinó por el método de Regresión Probit utilizando el paquete estadístico SPSS v.15.0.

## EVALUACIÓN DE COMPUESTOS

Los compuestos evaluados en la presente invención están basados en las siguientes fórmulas generales, correspondiente a la fórmula general (I) y (II):

35

A. 7H-BENZO[e]PERIMIDIN-7-ONA (3-AZAOXISOAPORFINA), Fórmula general (I):

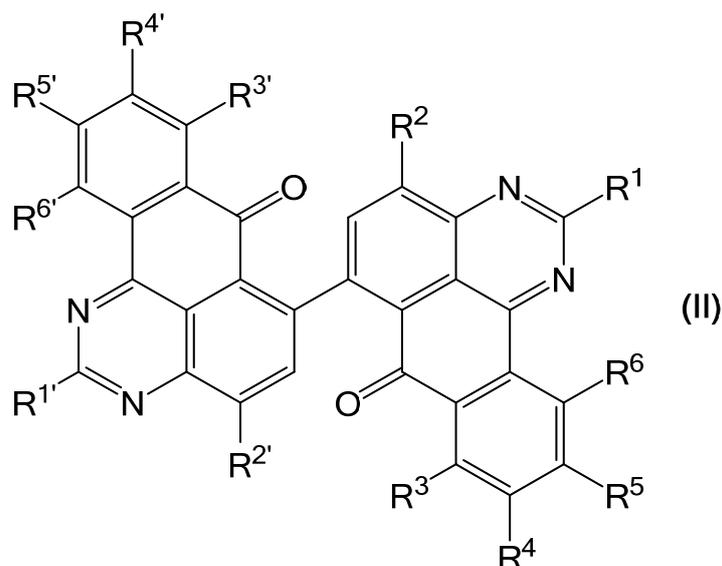


En que:

- 5 a) en que si: - R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> es hidrógeno; se trata de 7*H*-benzo[e]perimidin-7-ona, llamado de aquí en adelante **A1**;
- b) en que si: - R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> es hidrógeno y R<sup>5</sup> representa un cloro; se trata de 8-cloro-7*H*-benzo[e]perimidin-7-ona, llamado de aquí en adelante **A2**;
- c) en que si: - R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> es hidrógeno, R<sup>4</sup> representa un hidroxilo; se trata de 6-hidroxi-7*H*-benzo[e]perimidin-7-ona, llamado de aquí en adelante **A3**;
- 10 d) en que si: - R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> es hidrógeno y R<sup>4</sup> representa un metoxilo; se trata de 6-metoxi-7*H*-benzo[e]perimidin-7-ona, llamado de aquí en adelante **A4**;
- e) en que si: - R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> es hidrógeno y R<sup>2</sup> representa un metilo; se trata de 4-metil-7*H*-benzo[e]perimidin-7-ona, llamado de aquí en adelante **A5**;
- f) en que si: - R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> es hidrógeno y R<sup>1</sup> representa un metilo; se trata de 2-metil-7*H*-benzo[e]perimidin-7-ona, llamado de aquí en adelante **A6**;
- 15 g) en que si: - R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> es hidrógeno y R<sup>1</sup> representa un aldehído; se trata de 7-oxo-7*H*-benzo[e]perimidin-2-carbaldehído, llamado de aquí en adelante **A7**;
- h) en que si: - R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> es hidrógeno; R<sup>1</sup> representa un metilo y R<sup>4</sup> representa un hidroxilo; se trata de 6-hidroxi-2-metil-7*H*-benzo[e]perimidin-7-ona, llamado de aquí en adelante **A8**;
- 20 i) en que si: - R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> es hidrógeno; R<sup>4</sup> representa un hidroxilo y R<sup>5</sup> representa un cloro; se trata de 6-hidroxi-8-cloro-7*H*-benzo[e]perimidin-7-ona, llamado de aquí en adelante **A9**;
- j) en que si: - R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> es hidrógeno; R<sup>1</sup> representa un metilo, R<sup>4</sup> representa un hidroxilo y R<sup>5</sup> representa un cloro; se trata de 2-metilo-6-hidroxi-8-cloro-7*H*-benzo[e]perimidin-7-ona, llamado de aquí en adelante **A10**;
- 25 k) en que si: - R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> es hidrógeno y R<sup>1</sup> representa un hidroximetil; se trata de 2-(hidrometil)-7*H*-benzo[e]perimidin-7-ona, llamado de aquí en adelante **A11**;
- l) en que si: - R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> es hidrógeno; R<sup>1</sup> representa un metilo y R<sup>5</sup> representa un cloro; se trata de 8-cloro-2-metil-7*H*-benzo[e]perimidin-7-ona, llamado de aquí en adelante **A12**; y
- 30 m) en que si: - R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> es hidrógeno; R<sup>1</sup> representa un aldehído y R<sup>5</sup> representa un cloro; se trata de 8-cloro-7*H*-benzo[e]perimidin-2-carbaldehído, llamado de aquí en adelante **A13**;

35

**B.** 7*H*,7'*H*-[6,6'-BIBENZO[e]PERIMIDIN]-7,7'-DIONA (**BIS-3-AZAOXOISOAPORFINA**), Fórmula general (II):



En que:

- 5 a) en que si: - R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>5'</sup>, y R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup> es hidrógeno; se trata de 7H,7'H-[6,6'-bibenzo[e]perimidin]-7,7'-diona, llamado de aquí en adelante **DIME1**;
- b) en que si: - R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>5'</sup>, y R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup> es hidrógeno y R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup> representa un metilo; se trata de 4,4'-dimetil-7H,7'H-[6,6'-bibenzo[e]perimidin]-7,7'-diona, llamado de aquí en adelante **DIME2**; y
- 10 c) en que si: - R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>5'</sup>, y R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup> es hidrógeno y R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup> representa un bromo; se trata de 4,4'-dibromo-7H,7'H-[6,6'-bibenzo[e]perimidin]-7,7'-diona, llamado de aquí en adelante **DIME3**;

## RESULTADOS DE LA ACTIVIDAD LEISHMANICIDA DE LAS PERIMIDINONAS

- 15 Considerando los análogos de perimidinonas y los dímeros obtenidos por los procedimientos experimentales mencionados anteriormente en la presente invención, y para determinar la actividad leishmanicida de estos derivados, se determinó la eficacia *in vitro* frente a promastigotes en fase de crecimiento logarítmico de cuatro especies de *Leishmania*; *L. amazonensis*, *L. braziliensis*, *L. infantum* y *L. guyanensis* y se verificó la citotoxicidad de cada uno de ellos frente a macrófagos de la línea J774. De este modo, se pueden apreciar los valores de IC<sub>50</sub>
- 20 expresados en µg/mL en la siguiente tabla:

**Tabla 1.** Evaluación *in vitro* de la forma promastigote de varias especies de *Leishmania* y la citotoxicidad *in vitro* sobre macrófagos de la línea J774, expresados en IC<sub>50</sub> (µg/mL).

Compuestos	Actividades anti- <i>Leishmania</i>				Citotoxicidad J774 [CC <sub>50</sub> ]
	<i>L. braziliensis</i>	<i>L. amazonensis</i>	<i>L. guyanensis</i>	<i>L. infantum</i>	
	IC <sub>50</sub>	IC <sub>50</sub>	IC <sub>50</sub>	IC <sub>50</sub>	
<b>A1</b>	> 100	> 100	> 100	> 100	91,033
<b>A2</b>	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
<b>A3</b>	0,41	3,12	1,415	0,78	3,586

<b>A4</b>	9,581	7,47	2,97	14,39	> 100
<b>A5</b>	66,843	59,70	28,50	> 100	> 100
<b>A6</b>	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
<b>A7</b>	56,796	53,50	23,94	23,89	> 100
<b>A8</b>	3,27	8,14	1,50	3,01	> 100
<b>A9</b>	28,443	77,18	13,77	53,48	> 100
<b>A10</b>	52,655	61,22	49,40	78,28	> 100
<b>A11</b>	36,915	34,87	21,24	36,42	> 100
<b>A12</b>	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
<b>A13</b>	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
<b>DIME1</b>	0,501	2,74	2,44	3,70	19,244
<b>DIME2</b>	14,712	35,78	16,67	69,08	> 100
<b>DIME3</b>	40,857	> 100	> 100	27,39	> 100

- 5 De acuerdo con los datos experimentales, se puede concluir que tanto **A4**, **A8** y **A11** representan análogos muy interesantes en la actividad leishmanicida frente a las cuatro especies ensayadas. Más aún, se puede comparar las actividades de algunos derivados respecto al grado de sustitución, siendo **A8** el compuesto que mejor actúa frente a las diferentes cepas, principalmente contra la *L. guyanensis*, responsable de generar lesiones cutáneas y mucocutáneas en animales y en el hombre, y la *L. infantum*, responsable en el hombre de generar lesiones viscerales. Las citotoxicidades de la mayoría de estos compuestos ensayados frente a la línea celular J774 son muy bajas (>100), lo que nos permite inferir que las actividades leishmanicidas no están siendo enmascaradas por la toxicidad del compuesto.
- 10 Finalmente podemos destacar la actividad antiparasitaria de los dímeros de perimidinonas obtenidos y evaluados en esta invención, donde el derivado **DIME2** tiene una destacada y selectiva actividad anti-leishmania frente a *L. brasiliensis* y *L. guyanensis*. Estos antecedentes nos permiten asegurar el uso de estos derivados como una buena alternativa sin los efectos secundarios indeseables como la citotoxicidad que regularmente acompaña a los compuestos usados comercialmente para el tratamiento de la enfermedad, y una mejor tolerancia al momento
- 15 de administrarlos a través de las diferentes formulaciones mencionadas en esta invención.

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 terapéutico y selectivo contra la leishmaniosis.

- 20 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, tópica e inyectable de acuerdo a las diferentes formulaciones farmacéuticas descritas en las Tablas 2-6.

25 EJEMPLO A (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
Croscarmellosa de sodio	75
Estearato de magnesio	75
Peso de la Tableta	500

5

EJEMPLO B (Cápsula)

**Tabla 3.** Formulación farmacéutica y peso del ingrediente activo más los excipientes de una cápsula.

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

10

EJEMPLO C (Gel)

**Tabla 4.** Formulación farmacéutica y peso del ingrediente activo más los excipientes de un gel.

Componente	Cantidad
Ingrediente activo	10 mg
Carbopol-940	5 mg
Propilenglicol	1 ml
1M HCl	10 µl
Trietanolamina	20 µl
H <sub>2</sub> O	c.s.p. 10 ml

EJEMPLO D (**Pomada**)

**Tabla 5.** Formulación farmacéutica y peso del ingrediente activo más los excipientes de una pomada.

5

<b>Componente</b>	<b>Cantidad</b>
Ingrediente activo	3 mg/g pomada
Óxido de zinc	2 g
Vaselina	10 g

EJEMPLO E (**Solución inyectable**)

**Tabla 6.** Formulación farmacéutica y peso del ingrediente activo de una solución inyectable.

10

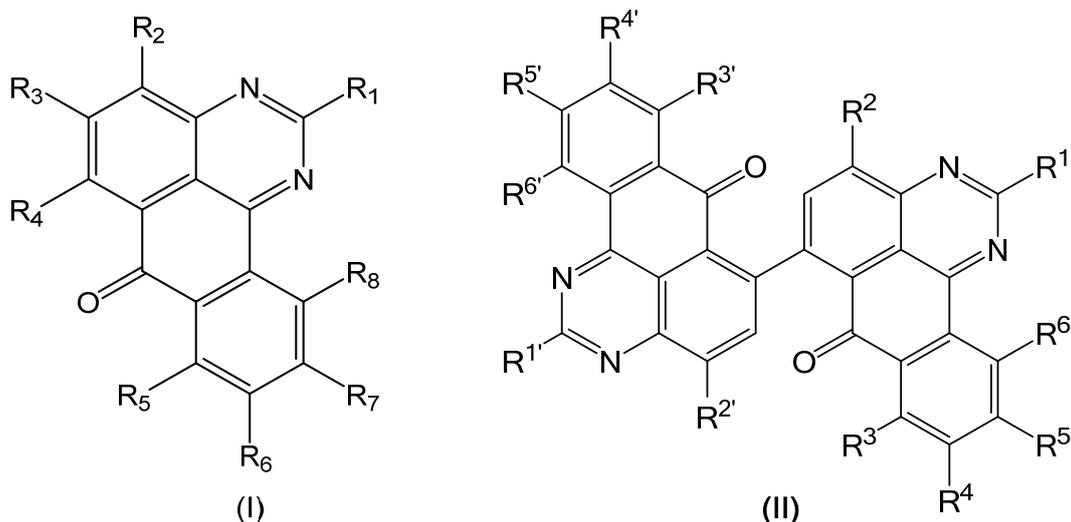
<b>Componente</b>	<b>Cantidad</b>
Ingrediente activo	10 mg
1M HCl	20 µl
NaCl	9 mg
H <sub>2</sub> O	c.s.p. 1 ml

15

## REIVINDICACIONES

1. Uso de compuestos de fórmula I y II, sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, tautómeros, esteroisómeros y *N*-óxidos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de leishmaniosis,

5



10 donde R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>5'</sup>, y R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup> se seleccionan de forma independiente de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, formilo, alquilo sustituido y no sustituido, alquenoilo, -OR<sup>a</sup> y -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se seleccionan de forma independiente de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenoilo 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<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> 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<sup>c</sup>, donde R<sup>c</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, o -C(O)R<sup>d</sup>.

2. Uso de compuestos de fórmula (I), según la reivindicación 1, donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, y R<sup>8</sup> son cada uno de ellos seleccionados de forma independiente entre hidrógeno, alquilo sustituido y no sustituido, alquenoilo, formilo, halógeno, -OR<sup>b</sup> y -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; donde R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son como se definieron en la reivindicación 1.

3. Uso de compuestos de fórmula (I), según la reivindicación 2, donde R<sup>1</sup> se selecciona entre hidrógeno, metilo, formilo e hidroximetil y R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, y R<sup>8</sup> se seleccionan de forma independiente de entre el grupo consistente en hidrógeno, metilo, halógeno, y -OR<sup>b</sup>; donde R<sup>b</sup> se selecciona entre hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido.

4. Uso de compuestos de fórmula (II), según la reivindicación 1, donde R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>5'</sup>, y R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup> se seleccionan de forma independiente de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, formilo, alquilo sustituido y no sustituido, alquenoilo, -OR<sup>b</sup>; donde R<sup>b</sup> es como se definió en la reivindicación 1.

5. Uso de compuestos de fórmula (II), según la reivindicación 4, donde R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, metilo y -OR<sup>b</sup>; donde R<sup>b</sup> se selecciona preferentemente entre hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido, y R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>5'</sup>, y R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup> son hidrógeno.

6. Uso de compuestos de fórmula I y II, según la reivindicación 1, seleccionados entre:

- 7*H*-benzo[e]perimidin-7-ona

- 8-cloro-7*H*-benzo[e]perimidin-7-ona

- 6-hidroxi-7*H*-benzo[e]perimidin-7-ona

- 6-metoxi-7H-benzo[e]perimidin-7-ona
- 4-metil-7H-benzo[e]perimidin-7-ona
- 2-metil-7H-benzo[e]perimidin-7-ona
- 7-oxo-7H-benzo[e]perimidin-2-carbaldehido
- 5 - 6-hidroxi-2-metil-7H-benzo[e]perimidin-7-ona
- 8-cloro-6-hidroxi-7H-benzo[e]perimidin-7-ona
- 8-cloro-6-hidroxi-2-metil-7H-benzo[e]perimidin-7-ona
- 2-(hidroximetil)-7H-benzo[e]perimidin-7-ona
- 8-cloro-2-metil-7H-benzo[e]perimidin-7-ona
- 10 - 8-cloro-7-oxo-7H-benzo[e]perimidin-2-carbaldehido
- 7H,7'H-[6,6'-bibenzo[e]perimidin]-7,7'-diona
- 4,4'-dimetil-7H,7'H-[6,6'-bibenzo[e]perimidin]-7,7'-diona
- 4,4'-dibromo-7H,7'H-[6,6'-bibenzo[e]perimidin]-7,7'-diona.
- 15 7. Uso, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el tratamiento es frente a las especies *Leishmania amazonensis*, *L. infantum*, *L. braziliensis* y *L. guyanensis*.
- 8. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o II, según se han descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 20 9. Uso de una composición farmacéutica según la reivindicación 8, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de leishmaniosis.
- 10. Uso según la reivindicación 8, para su administración por vía oral, inyectable o por vía tópica.
- 25 11. Compuesto de fórmula II, según se ha descrito en las reivindicaciones 1, 4, 5 y 6.



- ②① N.º solicitud: 201431466  
②② Fecha de presentación de la solicitud: 03.10.2014  
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 2013045730 A1 (UNIV DE SANTIAGO DE COMPOSTELA, UNIV COMPLUTENSE DE MADRID y UNIV CEU CARDENAL HERRERA) 04.04.2013, reivindicaciones.	1-10
A	WO 2011131861 A1 (UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA) 27.10.2011, reivindicaciones.	1-10
A	Base de Datos Chemical Abstracts en STN, nº de Acceso 2000:643844 & KAZANKOV et al, Russian Journal Organic Chemistry 2000, vol 36, nº 2, págs 272-277. "Dimerization mechanism of 4-methyl pyrimidanthrone", resumen.	6,11

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  
09.12.2014

Examinador  
M.P. Fernández Fernández

Página  
1/4

## CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**C07D239/74** (2006.01)

**A61K31/517** (2006.01)

**A61P33/02** (2006.01)

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

C07D, A61K, A61P

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

INVENES, EPODOC, CAS, WPI, BIOSIS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 09.12.2014

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-11	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-11	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>

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 2013045730 A1 (UNIV DE SANTIAGO DE COMPOSTELA, UNIV COMPLUTENSE DE MADRID y UNIV CEU CARDENAL HERRERA)	04.04.2013
D02	WO 2011131861 A1 (UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA)	27.10.2011
D03	Base de Datos Chemical Abstracts en STN, nº de acceso 2000:643844 & KAZANKOV et al, Russian Journal Organic Chemistry 2000, vol 36, nº 2, págs 272-277. "Dimerization mechanism of 4-methyl pyrimidanthrone", resumen.	14.09.2000

**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 solicitud se refiere, reivindicaciones 1- 10, al uso de los compuestos de fórmulas (I) y (II) de la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la leishmaniosis, en la reivindicación 6 se concretan algunos de estos compuestos y en la reivindicación 8 la composición farmacéutica que los comprende. La reivindicación 11 se refiere a los compuestos de fórmula (II).

El documento D1 divulga el uso de oxoisoaporfinas en el tratamiento de la leishmaniosis. El documento D2 divulga el uso de derivados de oxoisoaporfinas como agentes antimaláricos. Los compuestos descritos en la solicitud tienen una estructura 3-azaoxoisoaporfinas, o sea tienen un N en la posición 3; no se ha encontrado divulgada en el estado de la técnica la utilización de 3-azaoxoisoaporfinas como activos farmacéuticos frente a la leishmaniosis, luego las reivindicaciones 1-10 de la solicitud son nuevas.

El documento D3 (resumen en Chemical Abstracts) divulga estructuras del tipo (III), próximas a los compuestos de fórmula (II) de la reivindicación 1 de la solicitud, éstos no se han encontrado divulgados con anterioridad, luego se deduce que son nuevos.

Tampoco se ha encontrado en el estado de la técnica indicación que pudiera llevar al técnico en la materia a concluir que la estructura 3-azaoxoisoaporfina pueda presentar actividad para el tratamiento de la leishmaniosis partiendo del hecho de que derivados de oxoisoaporfinas sean activos ya que se trata de estructuras distintas, por lo que se considera que la invención de la solicitud es inventiva.

Se concluye que las reivindicaciones 1-11 de la solicitud cumplen lo dispuesto en los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.