



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① Número de publicación: **2 315 203**

② Número de solicitud: 200702519

⑤ Int. Cl.:
A61K 31/473 (2006.01)
C07D 221/18 (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

⑫ Fecha de presentación: **11.09.2007**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **16.03.2009**

Fecha de la concesión: **16.12.2009**

⑮ Fecha de anuncio de la concesión: **13.01.2010**

⑯ Fecha de publicación del folleto de la patente:
13.01.2010

⑰ Titular/es:
Universidade de Santiago de Compostela
Edificio CACTUS-Campus Sur
15782 Santiago de Compostela, A Coruña, ES

⑱ Inventor/es: **Sobarzo-Sánchez, Eduardo;**
Yáñez Jato, Matilde;
Orallo Cambeiro, Francisco;
Uriarte Villares, Eugenio y
Cano Rubio, Ernesto

⑳ Agente: **No consta**

㉑ Título: **Uso de oxoisoaporfinas y sus derivados como inhibidores selectivos de la monoamino oxidasa A.**

㉓ Resumen:

Uso de oxoisoaporfinas y sus derivados como inhibidores selectivos de la monoamino oxidasa A.

Uso de compuestos de fórmula general (1), (2), (3), (4) y (5) como inhibidores selectivos de monoamino oxidasa, en particular inhibidores de MAO-A, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de trastornos o desórdenes depresivos.

ES 2 315 203 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Uso de oxoisoaporfinas y sus derivados como inhibidores selectivos de la monoamino oxidasa A.

5 Sector de la técnica

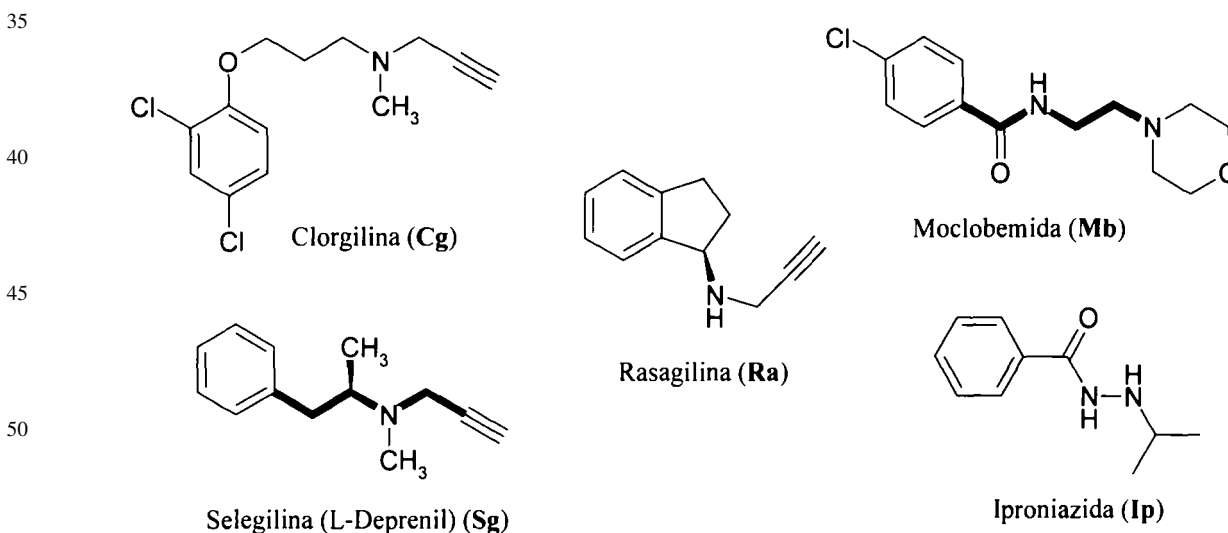
La presente invención relaciona el campo de los inhibidores de la enzima monoamino oxidasa (de aquí en adelante MAO) con el uso de 2,3-dihidro-oxoisoaporfina, oxoisoaporfina, 2,3,8,9,10,11-hexahidro-oxoisoaporfina e isoaporfina y sus derivados como inhibidores selectivos de la forma-A (de aquí en adelante MAO-A). La invención también se refiere a las formulaciones farmacéuticas conteniendo estos compuestos para el tratamiento de trastornos o desórdenes depresivos.

Estado de la técnica

15 Los inhibidores de monoamino oxidasa (MAO; EC 1.4.3.4) han sido usados para el tratamiento de la depresión desde los años 50, pero el uso clínico de los inhibidores de MAO ha estado limitado por serios efectos colaterales, tales como reacción hipertensiva inducida por la tiramina contenida en los alimentos [White, K.; Simpson, G. *J. Clin. Psychopharmacol.* 5, 264 (1981)].

20 Las monoamino oxidasas humanas A y B (MAO-A y B) son una superfamilia heterogénea de enzimas que catalizan la desaminación de mono-, di- y poliaminas. A ello deben su importante papel fisiológico en el metabolismo de neurotransmisores tales como serotonina y dopamina [Shih, J. C.; Chen, K.; Ridd, M. *J. Annu. Rev. Neurosci.* 22, 197 (1999)].

25 Las isoformas MAO-A y MAO-B se diferencian entre sí tanto por la especificidad de sustrato como por la existencia de inhibidores específicos [Bach, A. W. J.; Lan, N. C.; Jonson, D. L.; Abell, C. W.; Bembenek, M. E.; Kwan, S. W.; Seeburg, P. H.; Shih, J. C. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 85, 4934 (1988); Abell, C. W.; Kwan, S.-W. *Prog. Nucl. Acid Res. Mol. Biol.* 65, 129 (2001)]. Así, la MAO-A cataliza la desaminación oxidativa de serotonina (5-HT), adrenalina (A), y noradrenalina (NA) y es inhibida selectivamente por la clorgilina (Cg) y la moclobemida (Mb). La MAO-B cataliza la desaminación oxidativa de la β -feniletilamina y bencilamina y es selectivamente inhibida por la selegilina (Sg) y la rasagilina (Ra). Aún así, hay algunos inhibidores como la iproniazida (Ip), que fue el primer inhibidor de la monoamino oxidasa (MAO) para el tratamiento de trastornos de la depresión, sin mayor selectividad por las isoformas A ó B.



60 Ambas isoformas desaminan dopamina (DA) *in vitro* y tiramina [Kalgutkar, A. S.; Dalvie, D. K.; Castagnoli, N., Jr.; Taylor, T. J. *Chem. Res. Toxicol.* 14, 1139 (2001)] pero la DA humana es preferentemente metabolizada por MAO-B. Tanto la MAO-A como la MAO-B tienen papeles esenciales en procesos fisiológicos vitales y están involucradas en la patogénesis de varias enfermedades humanas. Los inhibidores de MAO son usados para el tratamiento de estados depresivos y la enfermedad de Parkinson [Andrews, J. M.; Nemeroff, C. B. *Am. J. Med. Chem.* 97, 24S (1994); Cesura, A. M.; Pletscher, A. *Prog. Drug Res.* 38, 171 (2002)].

65 Aunque las MAOs están ampliamente distribuidas en varios órganos, la mayoría de los estudios concernientes a sus propiedades funcionales involucran procesos patológicos relacionados con el sistema nervioso central. Estos estudios muestran que las MAO desempeñan un importante papel en la regulación de concentraciones cerebrales de aminas biogénicas. En la periferia, MAO-A y MAO-B están diferentemente expresadas en una variedad de órganos: MAO-A es predominante en corazón y tejido adiposo [Billet, E. E. *Neurotoxicology* 25, 139 (2004)]. Los inhibidores de MAO-

A son usados como fármacos antidepresivos y ansiolíticos, y son utilizados para proteger las células neuronales contra la apoptosis [Youdim, M. B. H.; Finberg, J. P. M.; Tipton, K. F. *Catecholamines I*. In Trendelenburg, U., Weiner N., Eds.; Springer-Verlag: Berlin, p. 513 (1998); Yamada, M.; Yasuhara, H. *Neurotoxicology* 25, 215 (2004); Youdim, M. B.; Weinstock, M. *Neurotoxicology* 25, 243 (2004)].

5

Aunque se han descrito innumerables diseños racionales de nuevos inhibidores utilizando como base la estructura cristalina de la MAO-A en rata [Ma, J.; Yoshimura, M.; Yamashita, E.; Nakagawa, A.; Ito, A.; Tsukihara, T. *J. Mol. Biol.* 338, 103 (2004)] y la ayuda de cálculos teóricos [Gnerre, C.; Catto, M.; Leonetti, F.; Weber, P.; Carrupt, P.-A.; Altomare, C.; Carotti, A.; Testa, B. *J. Med. Chem.* 43, 4743 (2000)], estudios anteriores han descubierto algunos factores responsables para la selectividad de dichos compuestos sobre la isoforma de la MAO-A como la presencia de regiones aromáticas ricas en electrones [Vallejos, G.; Rezende, M. C.; Cassels, B. K. *J. Comput.-Aided Mol. Des.* 16, 95 (2002)] y el papel que juegan algunos residuos de aminoácidos en los sitios activos como el Ile335 [Ma, J.; Yoshimura, M.; Yamashita, E.; Nakagawa, A.; Ito, A.; Tsukihara, T. *J. Mol. Biol.* 338, 103 (2004)]. Así, derivados de pirrolil-etanonaminas [Di Santo, R.; Costi, R.; Roux, A.; Artico, M.; Befani, O.; Mennino, T.; Agostinelli, E.; Palmegiani, P.; Turini, P.; Cirilli, R.; Ferretti, R.; Gallinilla, B.; La Torre, F. *J. Med. Chem.* 48, 4220 (2005)], pirrolil-oxazolidinonas [Mai, A.; Artico, M.; Esposito, M.; Ragno, R.; Sbardella, G.; Massa, S. *Il Farmaco*, 58, 231 (2003)], α -alquil feniletilaminas [Gallardo-Godoy, A.; Fierro, A.; Mc Lean, T. H.; Castillo, M.; Cassels, B. K.; Reyes-Parada, M.; Nichols, D. E. *J. Med. Chem.* 48, 2407 (2005)] y derivados de quinoxalinas [Hassan, S. Y.; Khattab, S. N.; Bekhit, A. A.; Amer, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 16, 1753 (2006)] han mostrado su efectividad y alta selectividad como inhibidores de la MAO-A.

20

Descripción detallada de la invención

Los compuestos de la presente invención mostraron un sorprendente alto grado de selectividad y efectividad en ensayos *in vitro*, inhibiendo solamente la isoforma MAO-A y no la MAO-B. Dichos compuestos, isómeros de las oxoaporfinas que están ampliamente distribuidas en la naturaleza como una oxidación natural de los alcaloides denominados "aporfinas" [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); Cava, M. P.; Venkateswarlu, A. *Annu. Rep. Med. Chem.*, 331 (1969)], han sido poco estudiados en torno a sus propiedades farmacológicas y, por lo tanto, la presente invención es el primer ejemplo de alcaloides isoquinolínicos para los que se ha demostrado un efecto inhibitor selectivo de la MAO-A humana claramente superior a los inhibidores de referencia en estudios *in vitro*.

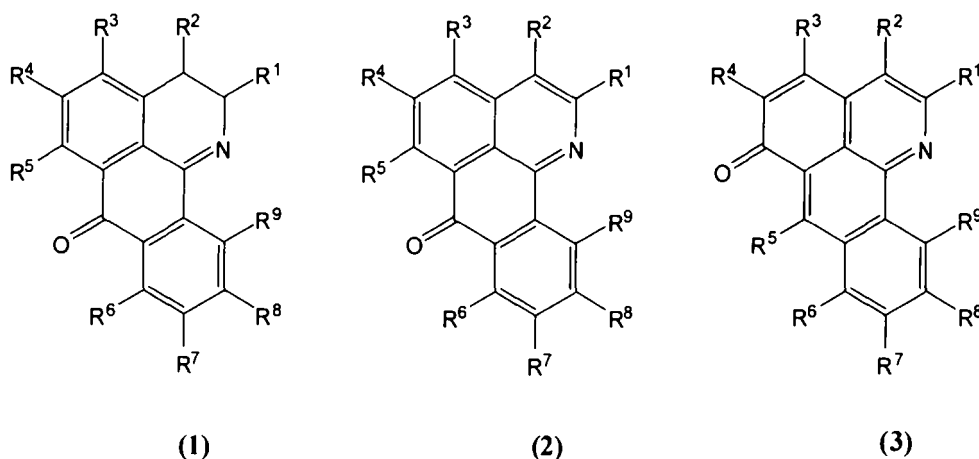
30

Así, el uso de 2,3-dihidro-oxoisoaporfina, oxoisoaporfina, 2,3,8,9,10,11-hexahidro-oxoisoaporfina e isoaporfina y sus derivados para preparar un medicamento destinado a ser inhibidor selectivo de la monoamino oxidasa (MAO) del tipo A, poseen las siguientes estructuras generales: (1) 2,3-dihidro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona; (2) 7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona; (3) 6H-dibenzo[de,h]quinolin-6-ona; (4) 2,3,8,9,10,11-hexahidro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona y (5) 7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ol y sus derivados.

35

Los inhibidores presentan la siguiente fórmula general:

40



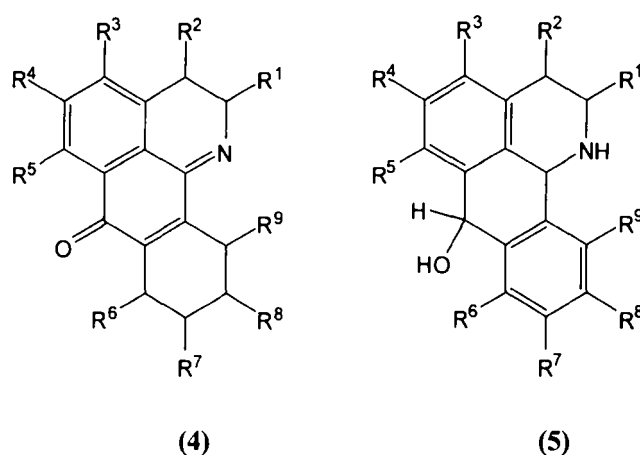
45

50

55

60

65



5

10

15

20 En que:

- R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son iguales o diferentes, y representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, alquenoilo, alquinil, aril, fluor, cloro, bromo, yodo, hidroxil, alquiloxil, alquenoiloxil, aciloxil, ariloxil, amino, alquilamino, dialquilamino, arilamino, tio, alquiltio, ariltio, ciano, nitro, alquilnitro, acil, amida, alquilamida, alquilazido, alquilfosfato, alquilcarboxil, alquílico con cadenas de C1-C10 o un grupo benciloxil o arilo en el que el anillo aromático puede estar sustituido por uno o varios radicales, idénticos o diferentes, elegidos entre grupos halógeno, alquilo polihalogenados, nitro, azido, amino, fosfato, carboxil, ciano, amida, tiol, tioester, guanidinio, tioéter, alcohol, alcoxi o alquilo con cadenas de C1-C10. Los radicales pueden ser alquílico lineal o ramificado de 1-10 átomos de carbono, alquenoilo de 2 a 10 átomos de carbono, alquinilo de 3 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquenoilo de 4 a 6 átomos de carbono, o bicicloalquílico de 7 a 10 átomos de carbono; estando sustituidos eventualmente estos radicales por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxil, amino, tiol, azido, nitro, fosfato, alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, piperidinilo, morfolinilo, indol, furano, piperazinilo-1 (eventualmente sustituido en -4 por un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o por un radical fenilalquilo, cuya parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono), cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquenoilo de 4 a 6 átomos de carbono, fenilo, ciano, nitro, carboxil, alcocarbonilo, halógeno, amino o amida, cuya parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical fenilo, eventualmente sustituido por uno o varios radicales, idénticos o distintos, elegidos entre los radicales alquilo de 1 a 4 átomos de carbono halogenados o no, o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o grupos halógenos, nitro, azido, fosfato, amino, ciano, carboxil, amida, tiol, tioester, guanidinio, tioéter, alcohol, un radical heterocíclico nitrogenado saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, un radical heterocíclico nitrogenado saturado o insaturado que contiene 5 ó 6 miembros, eventualmente sustituidos por uno o varios radicales alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, entendiéndose que los radicales cicloalquilo, cicloalquenoilo o bicicloalquilo pueden estar eventualmente sustituidos por uno o varios radicales alquílicos que contienen de 1 a 4 átomos de carbono.

30

35

40

45

50

55

- R¹ con R², R³ con R⁴ y, dependiendo de la estructura, R⁴ con R⁵ pueden juntos con los átomos de carbono a los cuales ellos están adicionados formar anillos aromáticos y no-aromáticos de 3-, 4-, 5- y 6 miembros conteniendo 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre tales como furano, tiofeno, pinol, oxazol, oxazina, oxazinona, tiazol, imidazol, pirazol, isoxazol, isotiazol, dioxano, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,3-triazol, 1,3,4-tiadiazol, piridina, piridazina, pirimidina o anillos de pirazina,

- R⁶ con R⁷, R⁷ con R⁸ y R⁸ con R⁹ pueden juntos con los átomos de carbono a los cuales ellos están adicionados formar anillos aromáticos y no-aromáticos de 3-, 4-, 5- y 6 miembros conteniendo 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre tales como furano, tiofeno, pirrol, oxazol, oxazina, oxazinona, tiazol, imidazol, pirazol, isoxazol, isotiazol, dioxano, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,3-triazol, 1,3,4-tiadiazol, piridina, piridazina, pirimidina o anillos de pirazina,

- R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ pueden ellos mismos tener sustituyentes adicionales seleccionados de hidrógeno, alquil, alquenoil, alquinil, aril, fluor, cloro, bromo, yodo, hidroxil, alquiloxil, aminoalquiloxil, morfolin-4-il-alcoxi-piperidin-1-il-alquiloxil, alquenoiloxil, ariloxil, aciloxil, amino, alquilamino, dialquilamino, arilamino, tio, alquiltio, ariltio, ciano, oxo, nitro, acil, amida, alquilamida o dialquilamida, y tautómeros, estereoisómeros y sus N-óxidos.

60

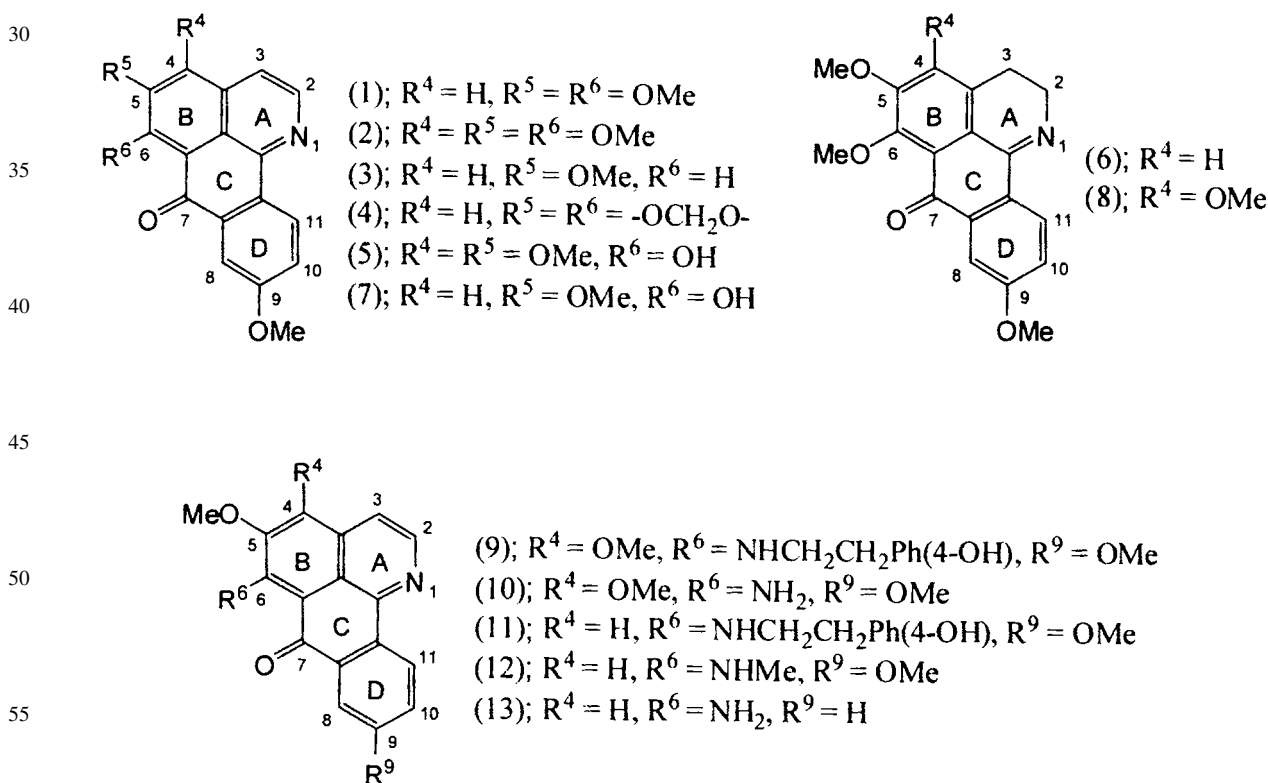
65

Aunque existen en la naturaleza una gran variedad de alcaloides aporfínicos, los más abundantes y mejor estudiados hasta la fecha son las aporfínas (*7H*-dibenzo[*de,g*]quinolinas) [Para mayor información sobre aporfínas, 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); Cava, M. P., Venkateswarlu, A. *Annu. Rep. Med. Chem.*, 331 (1969)] y sus análogos oxidados, las oxoaporfínas (*7H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona) [Para ejemplos de oxoaporfínas ver; Preininger, V.; Hrbek Jr, J.; Samek, Z., Šantavý, F.

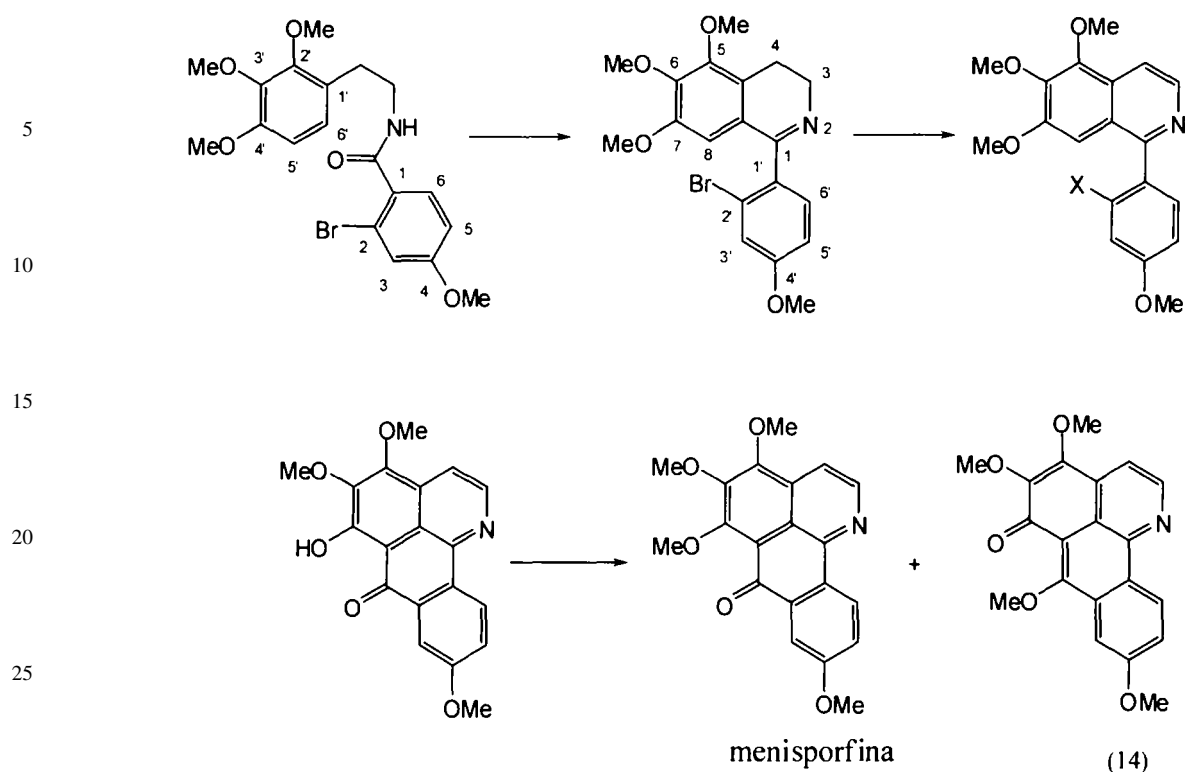
ES 2 315 203 B1

Arch. Pharm. (Weinheim) 302, 808 (1969); 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 radica hasta la fecha en las enredaderas del *Menispermum dauricum* DC. (Menispermaceae) recolectados en Kyoto, Japón y posteriormente en China [Okamoto, Y.; Tanaka, S.; Kitayama, K.; Isomoto, M.; Masaishi, M.; Yanagawa, H., Kunitomo, J. *Yakugaku Zasshi* 91, 684, (1971)]. Así, variados informes del aislamiento de siete nuevos alcaloides isoquinolínicos de color amarillo han sido publicados y que, según convincentes estudios espectrales y de síntesis, poseen un esqueleto de 7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona sin precedentes en la naturaleza. Debido a su semejanza estructural con las oxoaporfina, 7H-dibenzo[de,g]quinolin-7-ona, dichos compuestos fueron denominados "oxoisoaporfina". Estos novedosos heterociclos nitrogenados que están presentes en los rizomas de estas plantas, ampliamente usados en la medicina popular china [Cuiying, H., Hong, X. *Yaoyue Xuebao* 20 (2), 112 (1985); Cuiying, H., Hong, X. *Yaoyue Xuebao* 19 (6), 471 (1984)] son: menisporfina (1), dauriporfina (2), bianfugecina (3), bianfugedina (4), dauriporfinolina (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); Zhao, S.; Ye, W.; Tan, N.; Zhao, H.; Xia, Z. *Zhongguo Yaokexue Xuebao* 20, 312 (1989)].

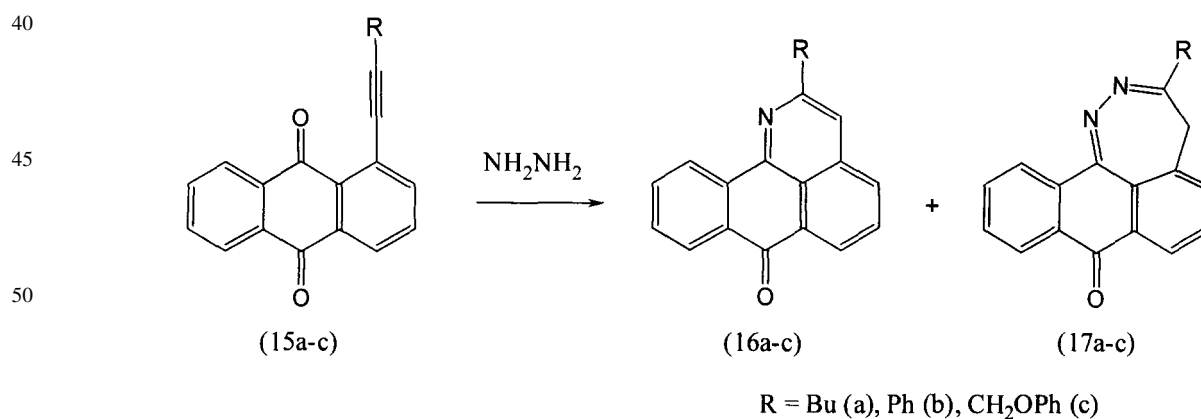
Sin embargo, posteriores trabajos reportaron el aislamiento de la 2,3-dihidro-dauriporfina (8) y de cuatro oxoisoaporfina unidas en C-6 a grupos amino (9-12), siendo estas finalmente denominadas en su conjunto "daurioxoisoaporfina" [Yu, B.-W; Meng, L. -H; Chen, J.-Y; Zhou, T.-X; Cheng, K.-F; Ding, J.; 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.



Existen variados antecedentes que ilustran ampliamente la obtención de la estructura base de las oxoisoaporfina. Como se mencionó anteriormente, el aislamiento de algunas oxoisoaporfina 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).



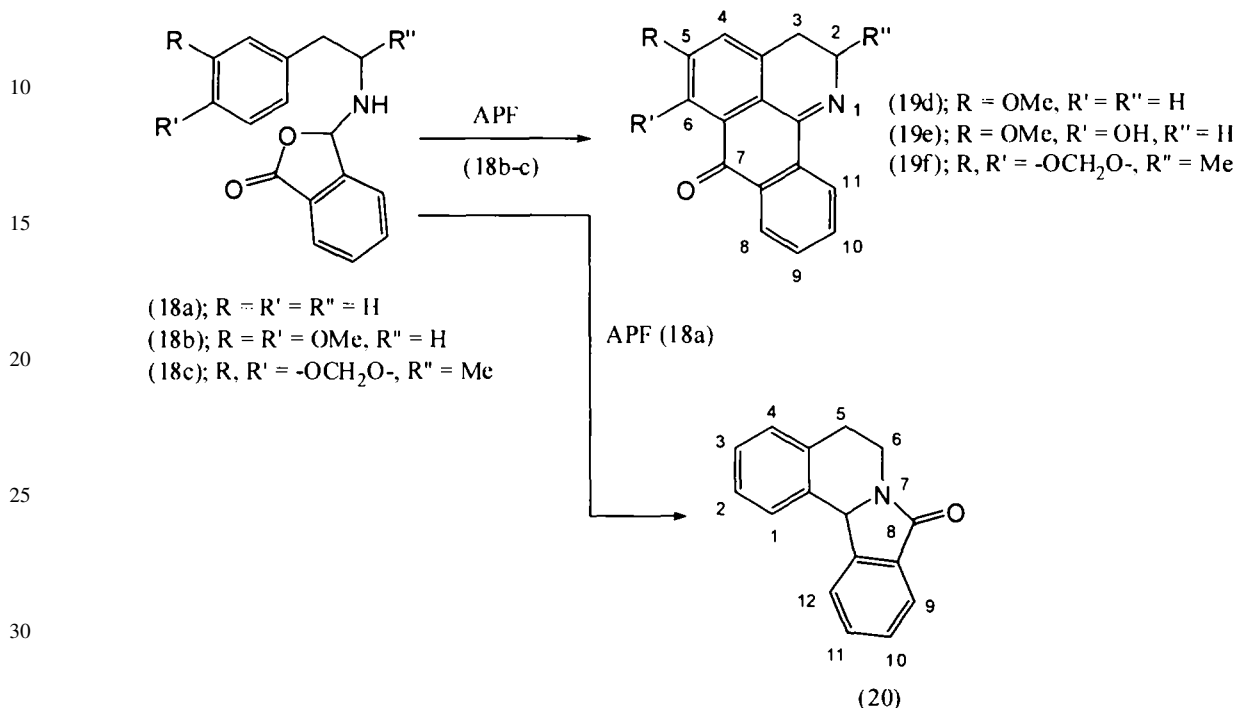
30 Otra vía de obtención del esqueleto 7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona es a través de la reacción de derivados de 1-acetilénicos de antraquinona con hidracina. Así, la reacción de antraquinonilacetilenos (15a-c) con NH_2NH_2 genera las diazepinas esperadas (16a-c) junto con las oxoisoaporfinas (17a-c) en variable rendimiento [Shvartsberg, M. S.; Ivanchikova, I. D.; Vasilevsky, S. F. *Tetrahedron Lett.* 35, 2077 (1994)]. Variaciones del mismo proceso han introducido sustituyentes voluminosos en la posición 2 de la 1-etinil-9,10-antraquinona, los cuales previenen la formación del heterociclo de siete miembros y favorecen la formación de la oxoisoaporfina [Shvartsberg, M. S.; Ivanchikova, I. D.; Vasilevsky, S. F. *Russ. Chem. Bull.* 47, 1971 (1998); Ivanchikova, I. D., Myasnikova, R. N.; Shvartsberg, M. S. *Russ. Chem. Bull.* 47, 1975 (1998)].



60 Otros procedimientos para generar derivados de oxoisoaporfinas con estructuras carbonadas rígidas han sido descritos pero con rendimientos pobres, involucrando la formación de espiros fusionados al esqueleto de la oxoisoaporfina por el uso de metales como el manganeso (III) [Bremner, J. B.; Jaturonrusmee, W.; Engelhardt, L. M.; White, A. H. *Tetrahedron Lett.* 30 (24), 3213 (1989); Bremner, J. B.; Jaturonrusmee, W. *Aust. J. Chem.* 43, 1461 (1990)].

65 Hace más de tres décadas, se informó de un estudio de ciclación entre β -feniletilaminas con ácido ftalaldehídico (AF) [Wheeler, D. D.; Young, D. C.; Erley, D. S. *J. Org. Chem.* 22, 547 (1957)], cuyas ftalidas generadas (18a-c) fueron tratadas sin purificación ulterior con ácido polifosfórico (APF) para dar, en moderados rendimientos, dos 2,3-dihidro-oxoisoaporfinas (19d) y (19e). Sin embargo, cuando la amina fue la 3,4-metilendioxi-fenilisopropilamina o MDA se obtuvo la 2-metil-5,6-metilendioxi-2,3-dihidro-oxoisoaporfina (19f) como único producto final [Walker, G. N.; Kempton, R. J. *J. Org. Chem.* 36 (10), 1413 (1971)]. No obstante, 18a generó con buen rendimiento y bajo las mismas condiciones de trabajo 5,6,8,12b-tetrahidro-8-isoindolo[1,2-a]isoquinolona (20).

Este procedimiento experimental usado para la presente invención, a diferencia de los anteriores, informa la síntesis de algunos derivados de 2,3-dihidro-oxoisoaporfinas en dos etapas y en rendimientos apreciables, constituyendo una interesante vía de síntesis de otros heterociclos relacionados verificando al mismo tiempo la reactividad de estos compuestos en variadas condiciones, ya sea de reducción o de sustitución aromática electrofílica, nucleofílica y fotoquímica.

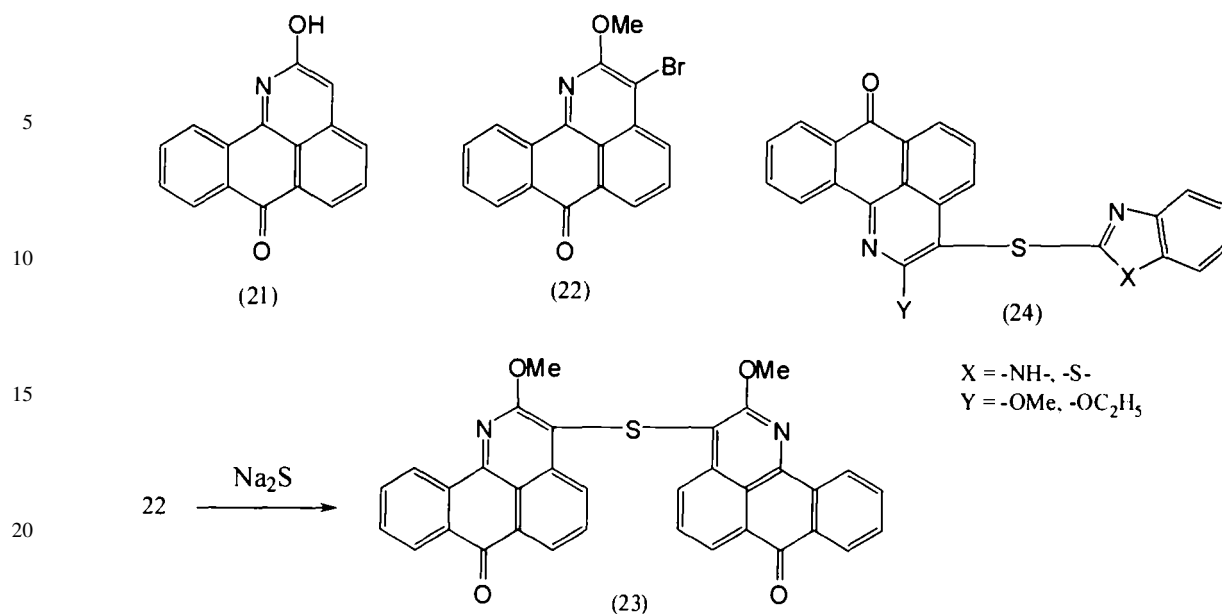


35 Si bien es cierto que este tipo de compuestos nitrogenados han sido descubiertos como productos naturales en su forma oxidada, sus análogos reducidos no han sido aislados ni siquiera informados hasta la actualidad con la excepción de los análogos 2,3-dihidro. Aún así, las oxoisoaporfinas poseen una historia mucho más extendida y que data de cuatro décadas atrás. En este sentido, dichos heterociclos denominados 1-azabenzantronas han sido sintetizados por sus variadas propiedades.

40 En el pasado, 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.* 12177 (1984). f) King, J.; Ramage, G.R. *J. Chem. Soc.* 936 (1954). 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)].

50 Algunos ejemplos de tinturas constituidas por unidades de oxoisoaporfinas están descritos en la síntesis de 1-aza-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 y electrónicas [véase Iwashira, S.; Honda, H. *Phys. Sci. Eng.* 21, 31 (1985); Boffa, G.; Mazzaferro, N.; Paffoni, C. *Ann. Chim.* 65, 369 (1975); Mikhailova, T. A.; Zaitsev, B. E.; Sheban, G. V.; Gorelik, M. V. *Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.)* 17, 594 (1981); Mikhailova, T. A.; Zaitsev, B. E.; Gorelik, M. V. *Zhur. Organ. Khim.* 17, 803 (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); Tabatskaya, A. A.; Kutasheva, E. F.; Vlasov, V. M. *Mendeleev Commun.* 163 (1993); Krapcho, A. P.; Shaw, K. J. *J. Org. Chem.* 48, 3341 (1983)].

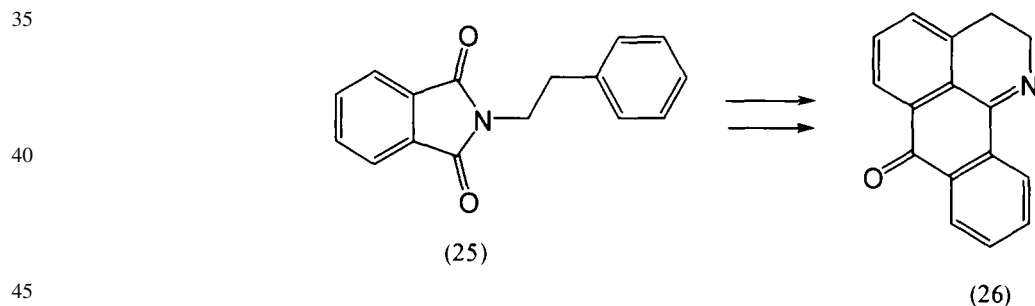
65



30

35

En el mismo contexto de buscar nuevos compuestos derivados de la misma estructura química, a finales de la década de los 80, derivados de 7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona fueron sintetizados por medio de una nueva ruta que involucraba variadas etapas a partir de N-feniletalimididas (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 derivados usados de la presente invención.



50

55

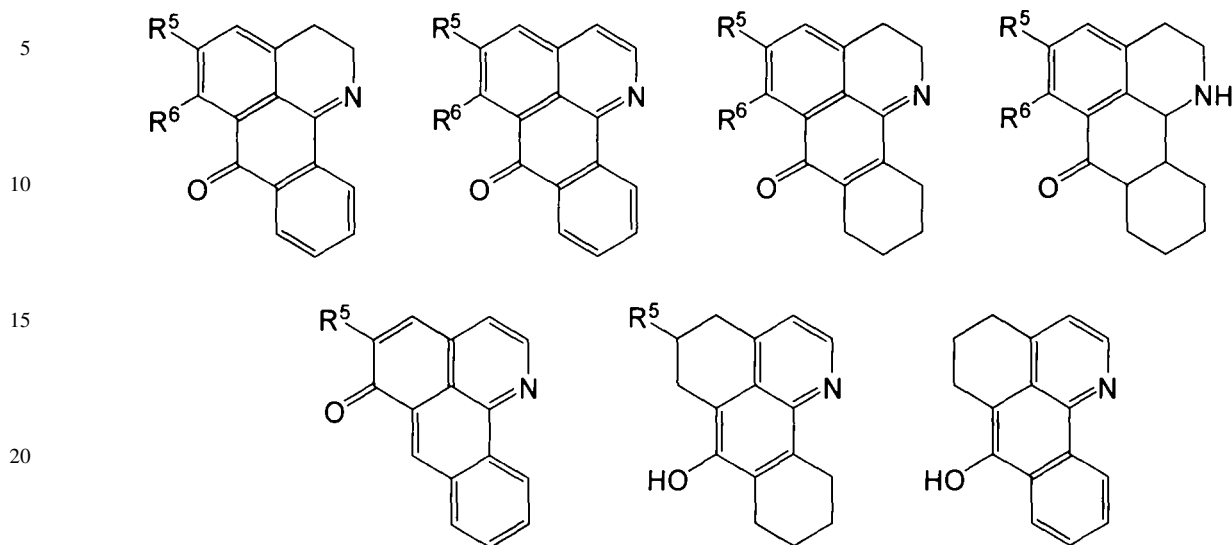
60

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 oxoisoaporfinas [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 (Esquema 1) [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 iminoquinonas [véase Sobarzo-Sánchez, E., Olea-Azar, C., Alarcón, J., Opazo, L., Cassels, B. K. *J. Chil. Chem. Soc.*, 48(2), 79 (2003); 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)].

65

ES 2 315 203 B1

Esquema 1



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.

Así, la presente invención concita nuestro interés en estudiar el uso farmacológico de los derivados de 2,3-dihidro-oxoisoaporfina, oxoisoaporfina, 2,3,8,9,10,11-hexahidro-oxoisoaporfina e isoaporfina para el tratamiento de deficiencias relacionadas con desórdenes de la monoamino oxidasa (MAO) del tipo A, a través de los procedimientos mencionados para este fin.

Salas 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 (1), (2), (3), (4) y (5) de la presente invención con un ácido disponible, por ejemplo un ácido inorgánico como ácido clorhídrico, o con un ácido orgánico.

Preparaciones farmacéuticas

Los compuestos de fórmula general (1), (2), (3), (4) y (5) 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 oral o parenteralmente (intramuscular, subcutánea o intravenosa). Ellas pueden ser administradas 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, polivinilpirrolidona, 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, polietilén glicol y solventes tales como, por ejemplo, agua destilada y alcoholes mono- o polihídricos tales como el glicerol.

Los compuestos de fórmula general (1), (2), (3), (4) y (5) 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 que resultan ser altamente selectivos para la MAO-A. Tipos de composiciones farmacéuticas que pueden ser usadas e incluidas pero no limitadas son tabletas, tabletas masticables, cápsulas, soluciones, soluciones parenterales, suspensiones 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

ES 2 315 203 B1

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.

Métodos farmacológicos

5

Determinación de la actividad de las isoformas de la MAO

Los potenciales efectos de nuestros compuestos sobre la actividad de la MAO se determinaron midiendo la producción de peróxido de hidrógeno H_2O_2 (y consecuentemente de resorufina) a partir de *p*-tiramina, utilizando Amplex[®] Red (Molecular Probes, Eugene, Oregon, EE.UU.) e isoformas de la MAO presentes en la fracción microsomal preparada a partir de células de insectos (BTI-TN-5B1-4) infectadas con baculovirus recombinantes que contienen insertos de ADNc de MAO-A o MAO-B humana (Sigma-Aldrich Química S.A., Alcobendas, España).

15 La producción de H_2O_2 catalizada por las isoformas de la MAO se puede detectar al utilizar 10-acetyl-3,7-dihydroxyphenoxazine (reactivo Amplex[®] Red), un reactivo no fluorescente, altamente sensible y estable, que reacciona con el H_2O_2 en presencia de la peroxidasa del rábano picante para producir un producto fluorescente, la resorufina.

En nuestros experimentos, la actividad de la MAO fue evaluada con el método mencionado anteriormente, siguiendo el procedimiento general previamente descrito [Yáñez, M.; Fraiz, N.; Cano, E.; Orallo, F. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 344, 688 (2006)] con algunas modificaciones.

En primer lugar, se incubaron 0,1 mL de tampón fosfato sódico (0,05 M, pH 7,4) conteniendo distintas concentraciones de los nuevos compuestos en estudio (o los inhibidores de referencia) y la cantidad de MAO-A o MAO-B requerida para oxidar (en ausencia de fármacos) 165 pmol de *p*-tiramina por minuto (MAO-A: 1,1 μ g.; actividad específica: 150 nmol de *p*-tiramina oxidadas a *p*-hidroxifenilacetaldehído por minuto por mg de proteína; MAO-B: 7,5 μ g.; actividad específica: 22 nmol de *p*-tiramina transformados por minuto por mg de proteína) durante 15 minutos a 37°C en placas de 96 pocillos (BD, Franklin Lakes, NJ, USA) ya colocadas en la cámara oscura del fluorímetro. Después del período de incubación, la reacción se inició añadiendo (concentraciones finales) 200 μ M de reactivo Amplex[®] Red, 1 U/mL de peroxidasa de rábano picante y 1 mM de *p*-tiramina como sustrato tanto para los estudios realizados con MAO-A como para los realizados con MAO-B.

La producción de H_2O_2 y, por consiguiente, de resorufina fue cuantificada a 37°C en un lector de fluorescencia de placa (FLX800[™], Bio-Tek[®] Instruments, Inc., Winooski, VT, USA) determinando la fluorescencia generada (excitación 545 nm, emisión 590 nm) durante 15 minutos, un período en el cual el incremento de la fluorescencia fue lineal desde el principio.

Simultáneamente se llevaron a cabo experimentos control sustituyendo los fármacos (nuestros compuestos o los inhibidores de referencia) con cantidades apropiadas de los vehículos. Además, se evaluó la posibilidad de que los fármacos arriba mencionados reaccionaran directamente con el reactivo Amplex[®] Red, para lo cual se añadieron estos fármacos a soluciones que contenían solamente el reactivo Amplex[®] Red en tampón fosfato sódico, cuantificándose el cambio de fluorescencia tal y como se ha indicado anteriormente.

La emisión de fluorescencia específica (utilizada para obtener los resultados finales) se calculó después de sustraer la actividad de fondo, determinada en viales en los que las soluciones con las isoformas de la MAO se sustituyeron por solución de tampón fosfato sódico.

Presentación de los datos y análisis estadístico

50 Salvo indicación contraria, los resultados mostrados en el texto y las tablas están expresados como la media \pm error estándar de la media (e.e.m.). La significación estadística de la diferencia entre dos medias ($p < 0,05$ o $p < 0,01$) fue determinada por análisis de varianza de una vía (ANOVA) seguida del test de comparación múltiple de Dunnett.

Para estudiar los posibles efectos de nuestros compuestos y de los inhibidores de referencia en la actividad enzimática de las isoformas de la MAO, se evaluó la variación de fluorescencia (cuantificada como unidades arbitrarias de fluorescencia) por unidad de tiempo y, por consiguiente, los pmol/min de resorufina producida en la reacción entre el H_2O_2 y el reactivo Amplex[®] Red, lo cual representa la medida indirecta de la producción de H_2O_2 . Para ello, se prepararon varias concentraciones de resorufina para hacer una curva estándar con $X = \text{pmol de resorufina}$ e $Y = \text{unidades arbitrarias de fluorescencia}$. Los pmol de resorufina producidos son equivalentes a los pmol de *p*-tiramina oxidados, puesto que la estequiometría de la reacción es 1:1.

En estos experimentos, los valores de CI_{50} para los fármacos evaluados (nuestros compuestos y los inhibidores de referencia) fueron calculados por regresión lineal siendo $X = \log$ de la concentración molar del compuesto estudiado e $Y = \text{porcentaje de inhibición de la actividad MAO conseguida con las correspondientes concentraciones respecto al control}$. Además, se calculó el cociente $[CI_{50}(\text{MAO-B})]/[CI_{50}(\text{MAO-A})]$ como indicador de la selectividad en la inhibición mostrada sobre ambas isoformas.

ES 2 315 203 B1

Fármacos y compuestos químicos

Los fármacos utilizados en los experimentos fueron los nuevos compuestos, la moclobemida (gentilmente suministrada por los laboratorios Hoffman-La Roche, Basilea, Suiza), el hidrocloreto de R-(-)-deprenilo y el fosfato de iproniazida (adquiridos en Sigma-Aldrich, España), la sal sódica de resorufina, el hidrocloreto de clorgilina, el hidrocloreto de *p*-tiramina, y la peroxidasa de rábano picante (contenidos en el *kit* para el ensayo de la MAO Amplex[®] Red de Molecular Probes).

Las diluciones apropiadas de los fármacos se prepararon, en agua MilliQ, cada día antes de su uso a partir de las siguientes concentraciones stock mantenidas a -20°C: los nuevos compuestos (0,1 M) en DMSO; el R-(-)-deprenilo, la moclobemida, la iproniazida, la resorufina, la clorgilina, la *p*-tiramina y la peroxidasa de rábano picante (0,1 M) en agua MilliQ.

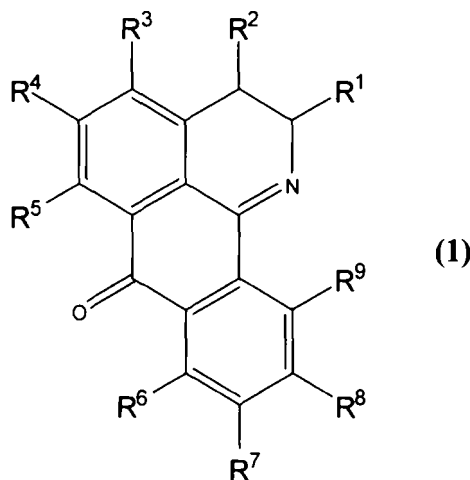
Debido a la fotosensibilidad de algunas sustancias utilizadas (por ejemplo el reactivo Amplex[®] Red), todos los experimentos fueron realizados en la oscuridad. En ninguno de los experimentos, ni el agua MilliQ ni el vehículo usado (DMSO) tuvieron un efecto farmacológico significativo.

Los materiales específicos utilizados en los diferentes experimentos fueron suministrados por las empresas indicadas en las secciones correspondientes. El resto de los compuestos químicos, incluyendo los reactivos utilizados en la preparación de las distintas soluciones fisiológicas y tampones, fueron de la mejor calidad disponible comercialmente (grado analítico).

Compuestos evaluados

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

- 2,3-DIHIDRO-OXOISOAPORFINA, Fórmula general (1):

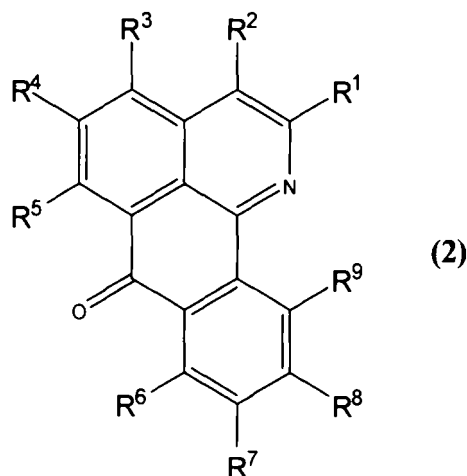


En que:

- a) en que si: - R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ es hidrógeno, se trata del compuesto 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**.

ES 2 315 203 B1

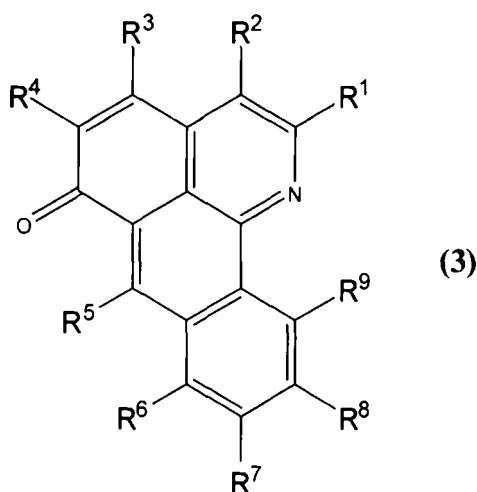
- 7-OXOISOAPORFINA, Fórmula general (2):



En que:

- 25
- 30
- 35
- 40
- en que si: - R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ es hidrógeno, se trata del compuesto 7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona, llamado de aquí en adelante **OXO 4**;
 - en que si: - R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ es hidrógeno y R⁴ representa un metoxilo, se trata del compuesto 5-metoxi-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona, llamado de aquí en adelante **OXO 5**;
 - en que si: - R¹, R², R³, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ es hidrógeno, R⁴ representa un metoxilo y R⁵ representa un hidroxilo, se trata del compuesto 5-metoxi-6-hidroxi-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona, llamado de aquí en adelante **OXO 6**; y
 - en que si: - R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ es hidrógeno, R⁴ representa un hidroxilo, se trata del compuesto 5-hidroxi-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona, llamado de aquí en adelante **OXO 7**.

- 6-OXOISOAPORFINA, Fórmula general (3):



En que:

- 65
- en que si: - R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ es hidrógeno y R⁴ representa un metoxilo, se trata del compuesto 5-metoxi-6*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-6-ona, llamado de aquí en adelante **OXO 8**.

ES 2 315 203 B1

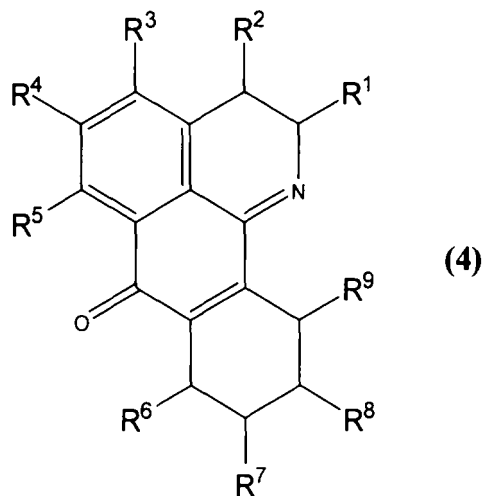
- 2,3,8,9,10,11-HEXAHIDRO-OXOISOAPORFINA, Fórmula general (4):

5

10

15

20



25

En que:

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

30

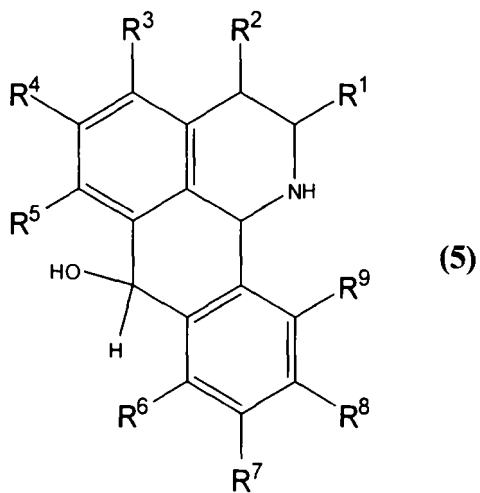
- ISOAPORFINA, Fórmula general (5):

35

40

45

50



55

En que:

- (a) en que si: - R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ es hidrógeno y R⁴ representa un metoxilo, se trata del compuesto 5-metoxi-7-hidroxi-1,2,3,11b-tetrahidro-7H-dibenzo[de,h]quinolina, llamado de aquí en adelante **OXO 10**.

60

65

ES 2 315 203 B1

Resultados farmacológicos y formulación del compuesto

Los compuestos usados para la presente invención son inhibidores selectivos de la MAO-A. Los valores de CI_{50} de los compuestos de fórmula general (1), (2), (3), (4), y (5) detallados anteriormente son mostrados en la siguiente Tabla 1:

TABLA 1

Relación de selectividad para la MAO-A [CI_{50} (MAO-B)/ CI_{50} (MAO-A)] y valores de CI_{50} del efecto inhibidor de los fármacos estudiados (incluyendo inhibidores de referencia) sobre la actividad enzimática de las isoformas de la MAO recombinante humana

COMPUESTO	MAO-A (CI_{50})	MAO-B (CI_{50})	Razón
OXO 1	$27.32 \pm 1.18 \mu M^a$	**	$>3.66^b$
OXO 2	$13.65 \pm 0.34 nM^a$	**	$>7,326.00^b$
OXO 3	$44.37 \pm 2.25 nM^a$	**	$>2,253.77^b$
OXO 4	$723.48 \pm 52.36 \mu M^a$	**	$>0.14^b$
OXO 5	$835.75 \pm 49.75 pM^a$	**	$>119,653.01^b$
OXO 6	$1.23 \pm 0.08 \mu M^a$	**	$>81.30^b$
OXO 7	$34.75 \pm 1.28 nM^a$	**	$>2877.70^b$
OXO 8	$13.36 \pm 0.54 nM^a$	**	$>7,485.03^b$
OXO 9	$2.12 \pm 0.07 \mu M^a$	***	$>23.58^b$

ES 2 315 203 B1

	OXO 10	$9.81 \pm 0.26 \mu\text{M}^{\text{a}}$	***	$>5.10^{\text{b}}$
5	Clorgilina	$3.97 \pm 0.75 \text{ nM}^{\text{a}}$	$63.41 \pm 1.20 \mu\text{M}$	15,972.29
10	Deprenilo	$68.73 \pm 4.21 \mu\text{M}^{\text{a}}$	$17.32 \pm 1.96 \text{ nM}$	0.00025
15	Iproniazida	$6.56 \pm 0.76 \mu\text{M}$	$7.54 \pm 0.36 \mu\text{M}$	1.15
20	Moclobemida	$361.38 \pm 19.37 \mu\text{M}^{\text{a}}$	****	$>2.77^{\text{b}}$

Los resultados son la media \pm e.e.m. de, al menos, cinco experimentos. Nivel de significación estadística: $^{\text{a}}P < 0.01$ versus el valor correspondiente de CI_{50} obtenido frente a la MAO-B, determinado por el test ANOVA/Dunnett's.

** Inactivo a $100 \mu\text{M}$ (mayor concentración estudiada).

*** Inactivo a $50 \mu\text{M}$ (mayor concentración estudiada).

**** Inactivo a 1 mM (mayor concentración estudiada).

^b Valor calculado considerando como CI_{50} (MAI-B) la concentración más alta estudiada (**, *** o **** según los casos).

Los resultados muestran que los compuestos denominados OXO 5 y OXO 8 poseen valores de CI_{50} , en el rango pM y nM respectivamente, mucho menores que los inhibidores de referencia de la MAO-A, lo que puede ser apreciado en las curvas de concentración-respuesta para cada compuesto (Figuras 1 y 2). En la Figura 1 se representa la curva "concentración-respuesta" representativa de los efectos inhibidores producidos por el compuesto OXO 5 (CI_{50} $835.75 \pm 49.75 \text{ pM}$) sobre la actividad enzimática de la MAO-A recombinante humana. En la Figura 2 se representa la curva "concentración-respuesta" representativa de los efectos inhibidores producidos por el compuesto OXO 8 (CI_{50} $13.36 \pm 0.54 \text{ nM}$) sobre la actividad enzimática de la MAO-A recombinante humana. Cada punto de ambas figuras representa la media \pm e.e.m (indicado por líneas verticales) de, al menos, cinco experimentos. Los demás compuestos estudiados también poseen valores de CI_{50} dentro del rango del nM a μM , lo que los hace ser ampliamente efectivos y selectivos como inhibidores de la isoforma MAO-A para la administración de los compuestos por vía oral o parenteral en el tratamiento de la depresión.

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 de trastornos relacionados con la depresión.

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. En general, la dosis efectiva para la administración oral o parenteral podría estar comprendida entre $15 \text{ nanogramos/kg/día}$ y $150 \text{ miligramos/kg/día}$, con una dosis preferida entre $150 \text{ nanogramos/kg/día}$ y $15 \text{ miligramos/kg/día}$ para todas las indicaciones descritas. La dosis diaria para un adulto humano con peso de 70 kg podría variar entre 1.05 nanogramos y $10,500 \text{ miligramos}$ por día, preferiblemente entre $10.5 \text{ microgramos/día}$ y $1.05 \text{ miligramos/día}$.

ES 2 315 203 B1

Las diferentes composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser administradas por vía oral o parenteral de acuerdo a las diferentes formulaciones farmacéuticas descritas en las Tablas 2-5:

5 Ejemplo A

Tableta

10 TABLA 2

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

Componente	mg/Tableta
Ingrediente activo	0.05
Lactosa en polvo	195
Almidón	30
Polivinilpirrolidona	20
Carbonato de magnesio	4.95
Peso de la Tableta	250

35 Ejemplo B

Tableta

40 TABLA 3

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

Componente	mg/Tableta
Ingrediente activo	0.1
Lactosa en polvo	400
Almidón	50
Polivinilpirrolidona	40
Carbonato de magnesio	9.9
Peso de la Tableta	500

65

Ejemplo C

Cápsula

5

TABLA 4

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

10

Componente	mg/Cápsula
Ingrediente activo	0.01
Lactosa cristalina	70
Microcristales de celulosa	15
Talco	10
Carbonato de magnesio	4.99
Peso de la Cápsula	100

25

30

Ejemplo D

Solución inyectable

35

TABLA 5

Formulación farmacéutica y cantidad del ingrediente activo más los excipientes de una solución inyectable

40

Componente	Cantidad
Ingrediente activo	10 mg
1M HCl	20 µl
NaCl	8 mg
Fenol	10 mg
1M NaOH	c.s.p. pH 5
H ₂ O	c.s.p. 1 ml

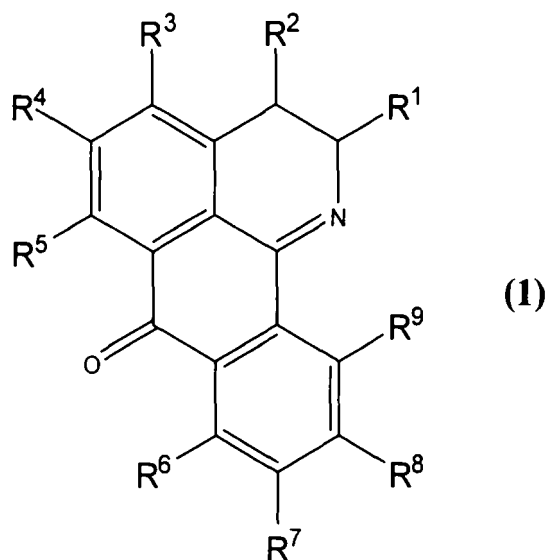
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto con la fórmula general (1)



en que:

- R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son iguales o diferentes, y representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, alqueno, alquínico, aril, fluor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, alquilo, alqueno, alquínico, acilo, amida, alquilamida, alquilazido, alquilfosfato, alquilcarboxi, alquínico con cadenas de C1-C10 o un grupo benciloxi o arilo en el que el anillo aromático puede estar sustituido por uno o varios radicales, idénticos o diferentes, elegidos entre grupos halógeno, alquilo polihalogenados, nitro, azido, amino, fosfato, carboxi, ciano, amida, tiol, tioéster, guanidinio, tioéter, alcohol, alcoxi o alquilo con cadenas de C1-C10, los radicales pueden ser alquínico lineal o ramificado de 1-10 átomos de carbono, alqueno de 2 a 10 átomos de carbono, alquínico de 3 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalqueno de 4 a 6 átomos de carbono, o bicicloalquínico de 7 a 10 átomos de carbono; estando sustituidos eventualmente estos radicales por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, amino, tiol, azido, nitro, fosfato, alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, piperidinilo, morfolinilo, indol, furano, piperazinilo-1 (eventualmente sustituido en -4 por un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o por un radical fenilalquilo, cuya parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono), cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalqueno de 4 a 6 átomos de carbono, fenilo, ciano, nitro, carboxi, alcocarbonilo, halógeno, amino o amida, cuya parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical fenilo, eventualmente sustituido por uno o varios radicales, idénticos o distintos, elegidos entre los radicales alquilo de 1 a 4 átomos de carbono halogenados o no, o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o grupos halógenos, nitro, azido, fosfato, amino, ciano, carboxi, amida, tiol, tioéster, guanidinio, tioéter, alcohol, un radical heterocíclico nitrogenado saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, un radical heterocíclico nitrogenado saturado o insaturado que contiene 5 ó 6 miembros, eventualmente sustituidos por uno o varios radicales alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, entendiéndose que los radicales cicloalquilo, cicloalqueno o bicicloalquilo pueden estar eventualmente sustituidos por uno o varios radicales alquínicos que contienen de 1 a 4 átomos de carbono,

- R¹ con R², R³ con R⁴ y R⁴ con R⁵ pueden juntos con los átomos de carbono a los cuales ellos están adicionados formar anillos aromáticos y no-aromáticos de 3-, 4-, 5- y 6 miembros conteniendo 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre tales como furano, tiofeno, pinol, oxazol, oxazina, oxazinona, tiazol, imidazol, pirazol, isoxazol, isotiazol, dioxano, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,3-triazol, 1,3,4-tiadiazol, piridina, piridazina, pirimidina o anillos de pirazina,

- R⁶ con R⁷, R⁷ con R⁸ y R⁸ con R⁹ pueden juntos con los átomos de carbono a los cuales ellos están adicionados formar anillos aromáticos y no-aromáticos de 3-, 4-, 5- y 6 miembros conteniendo 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre tales como furano, tiofeno, pinol, oxazol, oxazina, oxazinona, tiazol, imidazol, pirazol, isoxazol, isotiazol, dioxano, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,3-triazol, 1,3,4-tiadiazol, piridina, piridazina, pirimidina o anillos de pirazina,

- R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ pueden ellos mismos tener sustituyentes adicionales seleccionados de hidrógeno, alquil, alqueno, alquínico, aril, fluor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, alquilo, aminoalquilo, morfolin-4-il-alcoxi-

ES 2 315 203 B1

piperidin-1-il-alquiloxi, alquenoiloxi, ariloxi, aciloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, arilamino, tio, alquiltio, ariltio, ciano, oxo, nitro, acil, amida, alquilamida o dialquilamida,

5 y tautómeros, estereoisómeros y sus N-óxidos, así como sales farmacológicamente aceptables, hidratos y solvatos de los compuestos de fórmula (1) y sus tautómeros, estereoisómeros y sus N-óxidos,

para la preparación de una formulación farmacéutica para el tratamiento o mejoramiento de desórdenes de comportamiento como inhibidores de MAO-A tales como: desórdenes bipolares I, desórdenes bipolares II, desórdenes depresivos unipolares, depresión menor, desórdenes afectivos estacionales, depresión posnatal, distimia, depresión mayor, desórdenes de ansiedad, desorden al pánico, fobia social, crisis de angustia y agorafobia, desorden compulsivo obsesivo, desorden de estrés postraumático, desorden de ansiedad generalizada, desórdenes relacionados a sustancias, desórdenes por uso de sustancias, desórdenes inducidos por sustancias, retiro de sustancias, déficit atencional y desórdenes por comportamiento errático, desorden hiperactivo por déficit atencional, maduración sexual irregular, narcolepsia, desórdenes control impulsivo, riesgo patológico, desórdenes de alimentación, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, desórdenes musculares, síndrome de piernas inquietas, dolor, dolor de cabeza, dolor facial atípico, desorden de dolor y síndrome del dolor crónico, disfunción sexual, obstrucción de vías aéreas, asma, desórdenes de motilidad gastrointestinal, hemorroides, espasmo del músculo liso y esfínter en el tracto gastrointestinal y espasmos bronquiales.

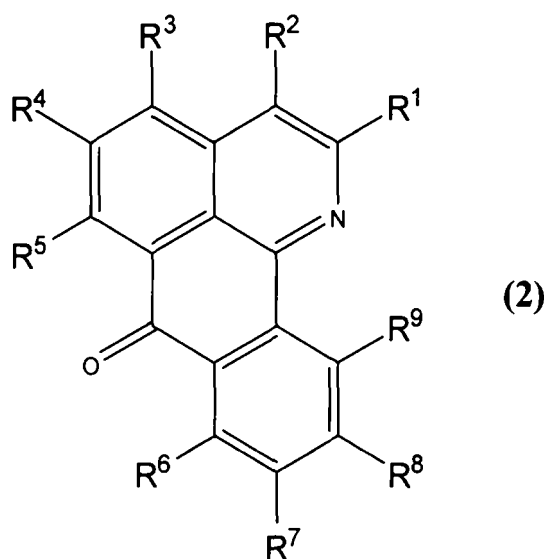
20 2. Uso de los compuestos de fórmula general (1), según la reivindicación 1,

- a) en que si: - R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ es hidrógeno, se trata del compuesto 2,3-dihidro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona;
- 25 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; 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;

30 y para a), b) y c) los tautómeros, estereoisómeros y sus N-óxidos, así como sales farmacológicamente aceptables, hidratos y solvatos de los compuestos de fórmula (1) y sus tautómeros, estereoisómeros y sus N-óxidos para la preparación de una formulación farmacéutica o un medicamento destinado al tratamiento o mejoramiento de desórdenes de comportamiento como inhibidores de MAO-A tales como los descritos en la reivindicación 1.

35 3. Una formulación farmacéutica, que contenga un transportador farmacéuticamente aceptable y/o al menos una sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable, con una cantidad farmacológicamente activa de al menos uno de los compuestos de la reivindicación 1 o 2, o una sal de dichos compuestos, con una sustancia auxiliar farmacológicamente aceptable.

40 4. Uso de un compuesto con la fórmula general (2)



65 en que:

- R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son iguales o diferentes, y representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, alquenoilo, alquinil, aril, fluor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, alquiloxi, alquenoiloxi, aciloxi, ariloxi, amino, alquilamino,

dialquilamino, arilamino, tio, alquiltio, ariltio, ciano, nitro, alquilnitro, acil, amida, alquilamida, alquilazido, alquifosfato, alquilcarboxi, alquílico con cadenas de C1-C10 o un grupo benciloxi o arilo en el que el anillo aromático puede estar sustituido por uno o varios radicales, idénticos o diferentes, elegidos entre grupos halógeno, alquilo polihalogenados, nitro, azido, amino, fosfato, carboxi, ciano, amida, tiol, tioéster, guanidinio, tioéter, alcohol, alcoxi o alquilo con cadenas de C1-C10, los radicales pueden ser alquílico lineal o ramificado de 1-10 átomos de carbono, alqueno de 2 a 10 átomos de carbono, alqueno de 3 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalqueno de 4 a 6 átomos de carbono, o bicicloalquílico de 7 a 10 átomos de carbono; estando sustituidos eventualmente estos radicales por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, amino, tiol, azido, nitro, fosfato, alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, piperidinilo, morfolinilo, indol, furano, piperazinilo-1 (eventualmente sustituido en -4 por un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o por un radical fenilalquilo, cuya parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono), cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalqueno de 4 a 6 átomos de carbono, fenilo, ciano, nitro, carboxi, alcocarbonilo, halógeno, amino o amida, cuya parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical fenilo, eventualmente sustituido por uno o varios radicales, idénticos o distintos, elegidos entre los radicales alquilo de 1 a 4 átomos de carbono halogenados o no, o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o grupos halógenos, nitro, azido, fosfato, amino, ciano, carboxi, amida, tiol, tioéster, guanidinio, tioéter, alcohol, un radical heterocíclico nitrogenado saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, un radical heterocíclico nitrogenado saturado o insaturado que contiene 5 ó 6 miembros, eventualmente sustituidos por uno o varios radicales alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, entendiéndose que los radicales cicloalquilo, cicloalqueno o bicicloalquilo pueden estar eventualmente sustituidos por uno o varios radicales alquílicos que contienen de 1 a 4 átomos de carbono,

- R¹ con R², R³ con R⁴ y R⁴ con R⁵ pueden juntos con los átomos de carbono a los cuales ellos están adicionados formar anillos aromáticos y no-aromáticos de 3-, 4-, 5- y 6 miembros conteniendo 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre tales como furano, tiofeno, pirrol, oxazol, oxazina, oxazinona, tiazol, imidazol, pirazol, isoxazol, isotiazol, dioxano, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,3-triazol, 1,3,4-tiadiazol, piridina, piridazina, pirimidina o anillos de pirazina,

- R⁶ con R⁷, R⁷ con R⁸ y R⁸ con R⁹ pueden juntos con los átomos de carbono a los cuales ellos están adicionados formar anillos aromáticos y no-aromáticos de 3-, 4-, 5- y 6 miembros conteniendo 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre tales como furano, tiofeno, pirrol, oxazol, oxazina, oxazinona, tiazol, imidazol, pirazol, isoxazol, isotiazol, dioxano, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,3-triazol, 1,3,4-tiadiazol, piridina, piridazina, pirimidina o anillos de pirazina,

- R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ pueden ellos mismos tener sustituyentes adicionales seleccionados de hidrógeno, alquil, alqueno, alquino, aril, fluor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, alquilo, aminoalquilo, morfolin-4-il-alcoxi-piperidin-1-il-alquilo, alqueno, arilo, acilo, amino, alquilamino, dialquilamino, arilamino, tio, alquiltio, ariltio, ciano, oxo, nitro, acil, amida, alquilamida o dialquilamida,

y tautómeros, estereoisómeros y sus N-óxidos, así como sales farmacológicamente aceptables, hidratos y solvatados de los compuestos de fórmula (2) y sus tautómeros, estereoisómeros y sus N-óxidos,

para la preparación de una formulación farmacéutica para el tratamiento o mejoramiento de desórdenes de comportamiento como inhibidores de MAO-A tales como los descritos en la reivindicación 1.

5. Uso de los compuestos de fórmula general (2), según la reivindicación 4,

- en que si: - R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ es hidrógeno, se trata del compuesto 7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona;
- en que si: - R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ es hidrógeno y R⁴ representa un metoxilo, se trata del compuesto 5-metoxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona;
- en que si: - R¹, R², R³, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ es hidrógeno, R⁴ representa un metoxilo y R⁵ representa un hidroxilo, se trata del compuesto 5-metoxi-6-hidroxilo-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona; y
- en que si: - R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ es hidrógeno, R⁴ representa un hidroxilo, se trata del compuesto 5-hidroxilo-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona;

y para a), b), c) y d) los tautómeros, estereoisómeros y sus N-óxidos, así como sales farmacológicamente aceptables, hidratos y solvatados de los compuestos de fórmula (2) y sus tautómeros, estereoisómeros y sus N-óxidos para la preparación de una formulación farmacéutica o un medicamento destinado al tratamiento o mejoramiento de desórdenes de comportamiento como inhibidores de MAO-A tales como los descritos en la reivindicación 1.

6. Una formulación farmacéutica, que contenga un transportador farmacéuticamente aceptable y/o al menos una sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable, con una cantidad farmacológicamente activa de al menos uno de los compuestos de la reivindicación 4 o 5, o una sal de dichos compuestos, con una sustancia auxiliar farmacológicamente aceptable.

7. Uso de un compuesto con la fórmula general (3)

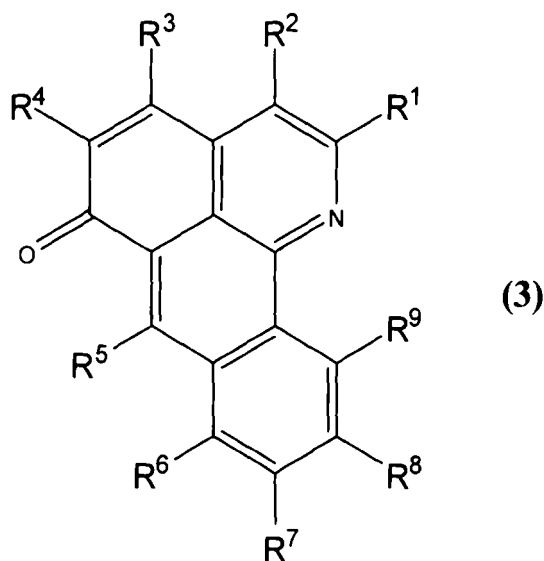
5

10

15

20

25



en que:

30

35

40

45

50

- R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son iguales o diferentes, y representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, alqueno, alquínico, aril, fluor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, alquilo, alqueno, alquínico, acilo, arilo, amino, alquilamino, dialquilamino, arilamino, tio, alquiltio, ariltio, ciano, nitro, alquilnitro, acil, amida, alquilamida, alquilazido, alquilfosfato, alquilcarboxi, alquínico con cadenas de C1-C10 o un grupo benciloxi o arilo en el que el anillo aromático puede estar sustituido por uno o varios radicales, idénticos o diferentes, elegidos entre grupos halógeno, alquilo polihalogenados, nitro, azido, amino, fosfato, carboxi, ciano, amida, tiol, tioéster, guanidinio, tioéter, alcohol, alcoxi o alquilo con cadenas de C1-C10, los radicales pueden ser alquínico lineal o ramificado de 1-10 átomos de carbono, alqueno de 2 a 10 átomos de carbono, alquínico de 3 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalqueno de 4 a 6 átomos de carbono, o bicicloalquínico de 7 a 10 átomos de carbono; estando sustituidos eventualmente estos radicales por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, amino, tiol, azido, nitro, fosfato, alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, piperidinilo, morfolinilo, indol, furano, piperazinilo-1 (eventualmente sustituido en -4 por un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o por un radical fenilalquilo, cuya parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono), cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalqueno de 4 a 6 átomos de carbono, fenilo, ciano, nitro, carboxi, alcocarbonilo, halógeno, amino o amida, cuya parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical fenilo, eventualmente sustituido por uno o varios radicales, idénticos o distintos, elegidos entre los radicales alquilo de 1 a 4 átomos de carbono halogenados o no, o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o grupos halógenos, nitro, azido, fosfato, amino, ciano, carboxi, amida, tiol, tioéster, guanidinio, tioéter, alcohol, un radical heterocíclico nitrogenado saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, un radical heterocíclico nitrogenado saturado o insaturado que contiene 5 ó 6 miembros, eventualmente sustituidos por uno o varios radicales alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, entendiéndose que los radicales cicloalquilo, cicloalqueno o bicicloalquilo pueden estar eventualmente sustituidos por uno o varios radicales alquínicos que contienen de 1 a 4 átomos de carbono,

55

- R^1 con R^2 y R^3 con R^4 pueden juntos con los átomos de carbono a los cuales ellos están adicionados formar anillos aromáticos y no-aromáticos de 3-, 4-, 5- y 6 miembros conteniendo 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre tales como furano, tiofeno, pirrol, oxazol, oxazina, oxazinona, tiazol, imidazol, pirazol, isoxazol, isotiazol, dioxano, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,3-triazol, 1,3,4-tiadiazol, piridina, piridazina, pirimidina o anillos de pirazina,

60

- R^6 con R^7 , R^7 con R^8 y R^8 con R^9 pueden juntos con los átomos de carbono a los cuales ellos están adicionados formar anillos aromáticos y no-aromáticos de 3-, 4-, 5- y 6 miembros conteniendo 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre tales como furano, tiofeno, pirrol, oxazol, oxazina, oxazinona, tiazol, imidazol, pirazol, isoxazol, isotiazol, dioxano, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,3-triazol, 1,3,4-tiadiazol, piridina, piridazina, pirimidina o anillos de pirazina,

65

- R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 pueden ellos mismos tener sustituyentes adicionales seleccionados de hidrógeno, alquil, alqueno, alquínico, aril, fluor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, alquilo, aminoalquilo, morfolin-4-il-alcoxi-piperidin-1-il-alquilo, alqueno, alquínico, arilo, acilo, amino, alquilamino, dialquilamino, arilamino, tio, alquiltio, ariltio, ciano, oxo, nitro, acil, amida, alquilamida o dialquilamida,

ES 2 315 203 B1

y tautómeros, estereoisómeros y sus N-óxidos, así como sales farmacológicamente aceptables, hidratos y solvatados de los compuestos de fórmula (3) y sus tautómeros, estereoisómeros y sus N-óxidos,

para la preparación de una formulación farmacéutica para el tratamiento o mejoramiento de desórdenes de comportamiento como inhibidores de MAO-A tales como los descritos en la reivindicación 1.

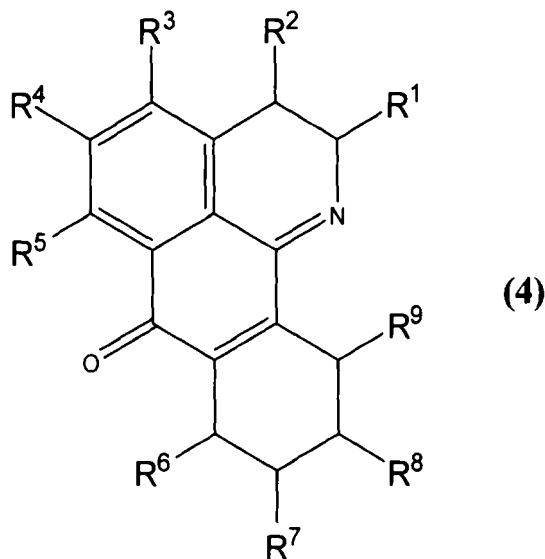
8. Uso de los compuestos de fórmula general (3), según la reivindicación 7

a) en que si: - R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ es hidrógeno y R⁴ representa un metoxilo, se trata del compuesto 5-metoxi-6H-dibenzo[de,h]quinolin-6-ona;

y para a) los tautómeros, estereoisómeros y sus N-óxidos, así como sales farmacológicamente aceptables, hidratos y solvatados de los compuestos de fórmula (3) y sus tautómeros, estereoisómeros y sus N-óxidos para la preparación de una formulación farmacéutica o un medicamento destinado al tratamiento o mejoramiento de desórdenes de comportamiento como inhibidores de MAO-A tales como los descritos en la reivindicación 1.

9. Una formulación farmacéutica, que contenga un transportador farmacéuticamente aceptable y/o al menos una sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable, con una cantidad farmacológicamente activa de al menos uno de los compuestos de la reivindicación 7 u 8, o una sal de dichos compuestos, con una sustancia auxiliar farmacológicamente aceptable.

10. Uso de un compuesto con la fórmula general (4)



en que:

- R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son iguales o diferentes, y representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, alqueno, alquino, aril, fluor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, alquilo, alqueno, alquino, acilo, arilo, amino, alquilamido, dialquilamino, arilamino, tio, alquiltio, ariltio, ciano, nitro, alquilnitro, acil, amida, alquilamida, alquilazido, alquilfosfato, alquilcarboxi, alquílico con cadenas de C1-C10 o un grupo benciloxi o arilo en el que el anillo aromático puede estar sustituido por uno o varios radicales, idénticos o diferentes, elegidos entre grupos halógeno, alquilo polihalogenados, nitro, azido, amino, fosfato, carboxi, ciano, amida, tiol, tioéster, guanidinio, tioéter, alcohol, alcoxi o alquilo con cadenas de C1-C10, los radicales pueden ser alquílico lineal o ramificado de 1-10 átomos de carbono, alqueno de 2 a 10 átomos de carbono, alquino de 3 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalqueno de 4 a 6 átomos de carbono, o bicicloalquílico de 7 a 10 átomos de carbono; estando sustituidos eventualmente estos radicales por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, amino, tiol, azido, nitro, fosfato, alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, piperidinilo, morfolinilo, indol, furano, piperazinilo-1 (eventualmente sustituido en -4 por un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o por un radical fenilalquilo, cuya parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono), cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalqueno de 4 a 6 átomos de carbono, fenilo, ciano, nitro, carboxi, alcocarbonilo, halógeno, amino o amida, cuya parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical fenilo, eventualmente sustituido por uno o varios radicales, idénticos o distintos, elegidos entre los radicales alquilo de 1 a 4 átomos de carbono halogenados o no, o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o grupos halógenos, nitro, azido, fosfato, amino, ciano, carboxi, amida, tiol, tioéster, guanidinio, tioéter, alcohol, un radical heterocíclico nitrogenado saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, un radical heterocíclico nitrogenado saturado o insaturado que contiene 5 ó 6 miembros,

ES 2 315 203 B1

eventualmente sustituidos por uno o varios radicales alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, entendiéndose que los radicales cicloalquilo, cicloalqueno o bicicloalquilo pueden estar eventualmente sustituidos por uno o varios radicales alquílicos que contienen de 1 a 4 átomos de carbono,

5 - R¹ con R², R³ con R⁴ y R⁴ con R⁵ pueden juntos con los átomos de carbono a los cuales ellos están adicionados formar anillos aromáticos y no-aromáticos de 3-, 4-, 5- y 6 miembros conteniendo 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre tales como furano, tiofeno, pinol, oxazol, oxazina, oxazinona, tiazol, imidazol, pirazol, isoxazol, isotiazol, dioxano, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,3-triazol, 1,3,4-tiadiazol, piridina, piridazina, pirimidina o anillos de pirazina,

10 - R⁶ con R⁷, R⁷ con R⁸ y R⁸ con R⁹ pueden juntos con los átomos de carbono a los cuales ellos están adicionados formar anillos aromáticos y no-aromáticos de 3-, 4-, 5- y 6 miembros conteniendo 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre tales como furano, tiofeno, pinol, oxazol, oxazina, oxazinona, tiazol, imidazol, pirazol, isoxazol, isotiazol, dioxano, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,3-triazol, 1,3,4-tiadiazol, piridina, piridazina, pirimidina o anillos de pirazina,

20 - R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ pueden ellos mismos tener sustituyentes adicionales seleccionados de hidrógeno, alquil, alqueni, alquini, aril, fluor, cloro, bromo, yodo, hidrox, alquilo, aminoalquilo, morfolin-4-il-alcoxi-piperidin-1-il- alquilo, alqueni, arilo, acilo, amino, alquilamino, dialquilamino, arilamino, tio, alquiltio, ariltio, ciano, oxo, nitro, acil, amida, alquilamida o dialquilamida,

y tautómeros, estereoisómeros y sus N-óxidos, así como sales farmacológicamente aceptables, hidratos y solvatados de los compuestos de fórmula (4) y sus tautómeros, estereoisómeros y sus N-óxidos,

25 para la preparación de una formulación farmacéutica para el tratamiento o mejoramiento de desórdenes de comportamiento como inhibidores de MAO-A tales como los descritos en la reivindicación 1.

11. Uso de los compuestos de fórmula general (4), según la reivindicación 10

30 (a) en que si: - R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ es hidrógeno y R⁴ representa un metoxilo, se trata del compuesto 5-metoxi-2,3,8,9,10,11-hexahidro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona; y

35 y para a) los tautómeros, estereoisómeros y sus N-óxidos, así como sales 1 farmacológicamente aceptables, hidratos y solvatados de los compuestos de fórmula (4) y sus tautómeros, estereoisómeros y sus N-óxidos para la preparación de una formulación farmacéutica o un medicamento destinado al tratamiento o mejoramiento de desórdenes de comportamiento como inhibidores de MAO-A tales como los descritos en la reivindicación 1.

40 12. Una formulación farmacéutica, que contenga un transportador farmacéuticamente aceptable y/o al menos una sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable, con una cantidad farmacológicamente activa de al menos uno de los compuestos de la reivindicación 10 u 11, o una sal de dichos compuestos, con una sustancia auxiliar farmacológicamente aceptable.

13. Uso de un compuesto con la fórmula general (5)

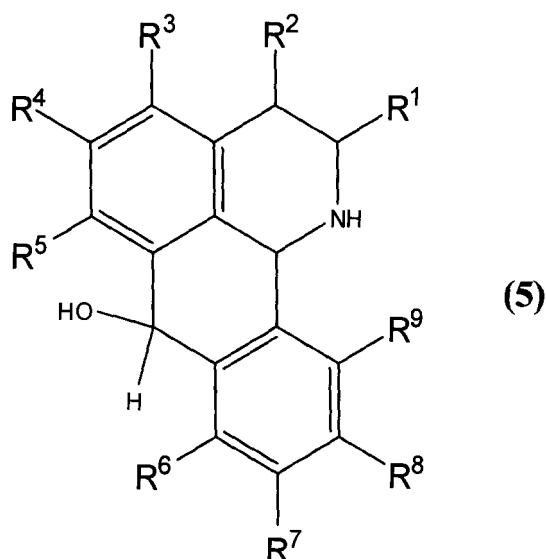
45

50

55

60

65



en que:

- R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son iguales o diferentes, y representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, alqueno, alquínico, aril, fluor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, alquilo, alqueno, alquínico, acilo, arilo, amino, alquilamino, dialquilamino, arilamino, tio, alquiltio, ariltio, ciano, nitro, alquilnitro, acil, amida, alquilamida, alquilazido, alquilfosfato, alquilcarboxi, alquilico con cadenas de C1-C10 o un grupo benciloxi o arilo en el que el anillo aromático puede estar sustituido por uno o varios radicales, idénticos o diferentes, elegidos entre grupos halógeno, alquilo polihalogenados, nitro, azido, amino, fosfato, carboxi, ciano, amida, tiol, tioéster, guanidinio, tioéter, alcohol, alcoxi o alquilo con cadenas de C1-C10, los radicales pueden ser alquilico lineal o ramificado de 1-10 átomos de carbono, alqueno de 2 a 10 átomos de carbono, alquínico de 3 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalqueno de 4 a 6 átomos de carbono, o bicicloalquilico de 7 a 10 átomos de carbono; estando sustituidos eventualmente estos radicales por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, amino, tiol, azido, nitro, fosfato, alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, piperidinilo, morfolinilo, indol, furano, piperazinilo-1 (eventualmente sustituido en -4 por un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o por un radical fenilalquilo, cuya parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono), cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalqueno de 4 a 6 átomos de carbono, fenilo, ciano, nitro, carboxi, alcocarbonilo, halógeno, amino o amida, cuya parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical fenilo, eventualmente sustituido por uno o varios radicales, idénticos o distintos, elegidos entre los radicales alquilo de 1 a 4 átomos de carbono halogenados o no, o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o grupos halógenos, nitro, azido, fosfato, amino, ciano, carboxi, amida, tiol, tioéster, guanidinio, tioéter, alcohol, un radical heterocíclico nitrogenado saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, un radical heterocíclico nitrogenado saturado o insaturado que contiene 5 ó 6 miembros, eventualmente sustituidos por uno o varios radicales alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, entendiéndose que los radicales cicloalquilo, cicloalqueno o bicicloalquilo pueden estar eventualmente sustituidos por uno o varios radicales alquilicos que contienen de 1 a 4 átomos de carbono,

- R^1 con R^2 , R^3 con R^4 y R^4 con R^5 pueden juntos con los átomos de carbono a los cuales ellos están adicionados formar anillos aromáticos y no-aromáticos de 3-, 4-, 5- y 6 miembros conteniendo 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre tales como furano, tiofeno, pinol, oxazol, oxazina, oxazinona, tiazol, imidazol, pirazol, isoxazol, isotiazol, dioxano, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,3-triazol, 1,3,4-tiadiazol, piridina, piridazina, pirimidina o anillos de pirazina, R^6 con R^7 , R^7 con R^8 y R^8 con R^9 pueden juntos con los átomos de carbono a los cuales ellos están adicionados formar anillos aromáticos y no-aromáticos de 3-, 4-, 5- y 6 miembros conteniendo 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre tales como furano, tiofeno, pinol, oxazol, oxazina, oxazinona, tiazol, imidazol, pirazol, isoxazol, isotiazol, dioxano, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,3-triazol, 1,3,4-tiadiazol, piridina, piridazina, pirimidina o anillos de pirazina,

- R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 pueden ellos mismos tener sustituyentes bromo, yodo, hidroxilo, alquilo, aminoalquilo, morfolin-4-il-alcoxi-piperidin-1-il-alquilo, alqueno, alquínico, arilo, acilo, amino, alquilamino, dialquilamino, arilamino, tio, alquiltio, ariltio, ciano, oxo, nitro, acil, amida, alquilamida o dialquilamida,

y tautómeros, estereoisómeros y sus N-óxidos, así como sales farmacológicamente aceptables, hidratos y solvatos de los compuestos de fórmula (5) y sus tautómeros, estereoisómeros y sus N-óxidos,

para la preparación de una formulación farmacéutica para el tratamiento o mejoramiento de desórdenes de comportamiento como inhibidores de MAO-A tales como los descritos en la reivindicación 1.

14. Uso de los compuestos de fórmula general (5), según la reivindicación 13

(a) en que si: - R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 es hidrógeno y R^4 representa un metoxilo, se trata del compuesto 5-metoxi-7-hidroxilo-1,2,3,11b-tetrahidro-7H-dibenzo[de,h]quinolina; y

y para a) los tautómeros, estereoisómeros y sus N-óxidos, así como sales farmacológicamente aceptables, hidratos y solvatos de los compuestos de fórmula (5) y sus tautómeros, estereoisómeros y sus N-óxidos para la preparación de una formulación farmacéutica o un medicamento destinado al tratamiento o mejoramiento de desórdenes de comportamiento como inhibidores de MAO-A tales como los descritos en la reivindicación 1.

15. Una formulación farmacéutica, que contenga un transportador farmacéuticamente aceptable y/o al menos una sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable, con una cantidad farmacológicamente activa de al menos uno de los compuestos de la reivindicación 13 o 14, o una sal de dichos compuestos, con una sustancia auxiliar farmacológicamente aceptable.

16. Uso de las formulaciones farmacéuticas, según las reivindicaciones 3, 6, 9, 12 y 15 para la preparación de un medicamento para administrar por vía oral o parenteral.

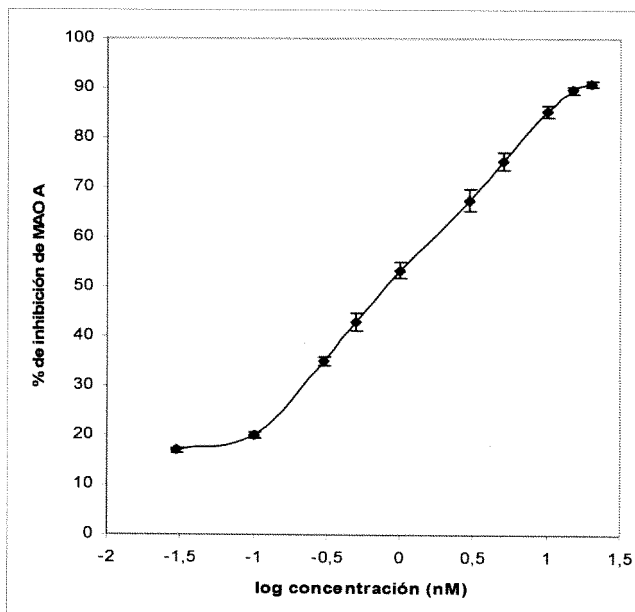


Figura 1

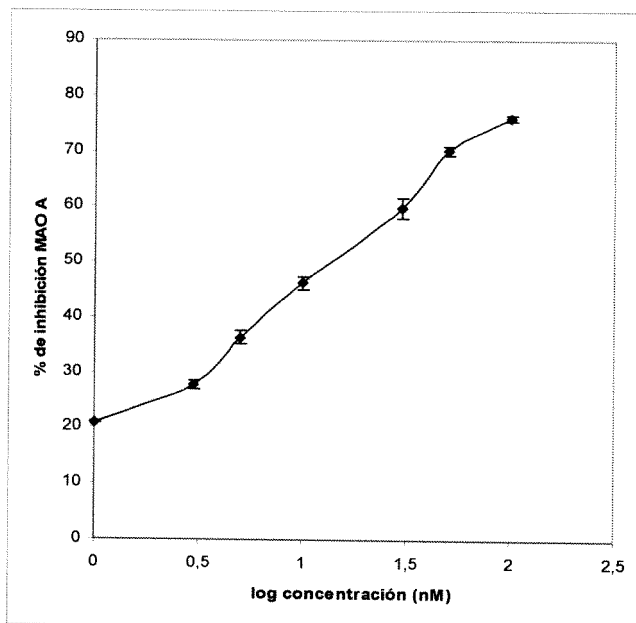


Figura 2



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 315 203

② Nº de solicitud: 200702519

③ Fecha de presentación de la solicitud: 11.09.2007

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: **A61K 31/473** (2006.01)
C07D 221/18 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	EP 494777 A1 (CANNON et al) 15.07.1992, página 1; reivindicación 18.	1-16
A	WO 0214279 A1 (AXON BIOCHEMICALS) 21.02.2002, reivindicación 14.	1-16
A	TANG et al, Bioorganic Medicinal Chemistry Letters 2007, vol. 17, páginas 3765-3768. "Derivatives of oxoisoaporphine alkaloids: A novel class of selective acetylcholinesterase inhibitors", fórmulas 1-4.	1-16
A	BEMBENEK et al, Journal Medicinal Chemistry 1990, vol. 33, páginas 147-152. "Inhibition of Monoaminoxidases A and B by simple isoquinoline alkaloids: Racemic and optically active 1,2,3,4-tetrahydro-, 3,4-dihydro- and fully aromatic isoquinolines", página 148.	1-16

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

14.10.2008

Examinador

P. Fernández Fernández

Página

1/1