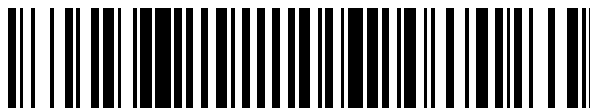


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 253**

21 Número de solicitud: 201101090

51 Int. Cl.:

A61K 31/473 (2006.01)

A61P 33/02 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

30.09.2011

43 Fecha de publicación de la solicitud:

30.04.2013

71 Solicitantes:

**UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE
COMPOSTELA (33.3%)
EDIFICIO EMPRENDÍA CAMPUS VIDA
15782 A CORUÑA ES;
UNIVERSIDAD CEU CARDENAL HERRERA
(33.3%) y
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
(33.3%)**

72 Inventor/es:

**SOBARZO SÁNCHEZ, Eduardo;
MARTÍNEZ UBEIRA, Florencio;
GONZÁLEZ DÍAZ, Humberto;
DEA-AYUELA, María Auxiliadora;
BOLÁS FERNÁNDEZ, Francisco y
BILBAO RAMOS, Pablo**

74 Agente/Representante:

TORRENTE VILASANCHEZ, Susana

54 Título: **USO DE OXISOAPORFINAS EN EL TRATAMIENTO CONTRA LA LEISHMANIOSIS.**

57 Resumen:

Uso de oxisoaporfinas en el tratamiento contra la leishmaniasis. Se muestran los datos de actividad in vitro de compuestos con estructura de oxisoaporfinas frente a las especies del género Leishmania: L. amazonensis, L. infantum, L. braziliensis y L. guyanensis. La invención también se refiere a las formulaciones farmacéuticas comprendiendo estos compuestos.

ES 2 402 253 A1

DESCRIPCIÓN

USO DE OXOISOAPORFINAS EN EL TRATAMIENTO CONTRA LA LEISHMANIOSIS

Sector de la técnica

- 5 La presente invención se refiere al uso de compuestos de estructura I, II, III, IV, V, VI y VII para el tratamiento de la Leishmaniosis. Más específicamente se refiere al tratamiento frente a algunas especies del género *Leishmania*: *L. amazonensis*, *L. infantum*, *L. braziliensis* y *L. guyanensis*.

Antecedentes

- 10 La leishmaniosis es una enfermedad causada por especies del género *Leishmania*, un protozoo flagelado que se multiplica en el interior de los macrófagos de los mamíferos y es transmitido por la picadura de mosquitos (Géneros: *Phlebotomus* y *Lutzomyia*). Se considera que al menos 20 especies de *Leishmania* son responsables de las distintas formas clínicas con que se puede presentar la enfermedad: cutánea, (localizada o difusa),
- 15 mucocutánea y visceral (kala-azar), cada una de ellas con sus distintas peculiaridades. La dificultad de controlar los vectores y la ausencia de vacunas hace que la principal forma de ataque sea el tratamiento de la enfermedad; sin embargo, existen muy pocos fármacos disponibles y además ninguno consigue la eliminación total del parásito y presentan en general graves efectos secundarios.
- 20 Actualmente, según el *Medical Letter* (http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/PDF_Files/MedLetter/Leishmania.pdf), el número de fármacos disponibles para el tratamiento de las formas viscerales de la enfermedad es muy reducido. Entre los fármacos de primera elección están la Miltefosina (Impavido®), y la forma liposomal de Amfotericina B (Ambisome).
- 25 En cuanto a su mecanismo de acción, el compuesto parece interferir con la membrana celular sin interactuar con el ADN y modula la permeabilidad y fluidez de la membrana, la composición de los lípidos de membrana, el metabolismo de los lípidos y las señales de transducción. (Sundar S, Jha TK, Thakur CP, Engel J, Sindermann H, Fischer C, Junge K, Bryceson A, Berman J. Oral miltefosine for Indian visceral leishmaniosis. *N. Engl. J. Med.* **2002**, 347(22), 1739-46).
- 30 En el caso de la miltefosina, ya se ha alertado de la aparición de resistencias al tratamiento y de presentar acción teratogénica, siendo además los tratamientos muy prolongados (Croft, S. L.; Sundar, S.; Fairlamb, A. H. *Clin. Microbiol. Rev.* **2006**, 19, 111).

La anfotericina es un macrólido poliénico que presenta una fuerte actividad leishmanicida ya que se une al ergosterol en las membranas celulares del parásito, alterando así la permeabilidad del potasio intracelular. La forma convencional de anfotericina como desoxicolato es altamente nefrotóxica; sin embargo, su vehiculación en liposomas (como el Ambisome) o en formulaciones asociadas a lípidos permiten reducir su toxicidad, administrar dosis más elevadas y más espaciadas. No obstante, el uso de estas formulaciones está limitada porque deben administrarse por vía endovenosa y bajo supervisión médica y son enormemente costosas, lo que limita extraordinariamente su uso en zonas endémicas con escasos recursos económicos.

5 (Torrado JJ, Espada R, Ballesteros MP, Torrado-Santiago S. Amphotericin B formulations and drug targeting. *J. Pharm. Sci.* **2008**, 97(7), 2405-25).

Para el tratamiento de la Leishmaniosis Cutánea o Leishmaniosis Cutánea Difusa, el *Medical Letter*, recomienda los antimoniales pentavalentes o la paramomicina por vía tópica. Éste último es un antibiótico aminoglucósido de amplio espectro que parece inhibir la síntesis de proteínas por interacción con la subunidad RNA ribosomal. Sin embargo, para las formas de Leishmaniosis Mucocutánea están recomendados como fármacos de primera elección los antimoniales y compuestos alternativos la anfotericina o miltefosina.

15

Hasta principios de 1990, los compuestos antimoniales pentavalentes como el antimoniato de *N*-Metilglucamina (Glucantime®), Estibogluconato sódico (Pentostan®) y la Estibamina (Demicheli, C.; Frézard, F.; Lecouvey, M.; Garnier-Suillerot, A. *Biochim. Biophys. Acta* **2002**, 1570,192; Sereno, D.; Holzmuller, P.; Lemestre, J.L. *Acta Tropica* **2000**, 74, 25) fueron los únicos compuestos considerados de primera elección frente a la LV (Denton, H.; McGregor, J. C.; Coombs, G. H. *Biochem. J.* **2004**, 381, 405). Su mecanismo de acción no se conoce completamente. Parece que actúan sobre el metabolismo energético inhibiendo las enzimas fosfofructoquinasa y piruvato dehidrogenasa, bloqueando la formación de ATP y GTP. Esta menor cantidad de nucleótidos trifosfato favorecería la disminución de la síntesis de macromoléculas, contribuyendo a una menor viabilidad de los parásitos. (Berman JD, Waddell D, Hanson

20

25

30 BD. Biochemical mechanisms of the antileishmanial activity of sodiumstibogluconate. *Antimicrob Agents Ch* 1985; 27 (6): 916-920)

Sin embargo, la aparición de resistencias en zonas altamente endémicas ha restringido radicalmente su uso (Sundar, S.; More, D. K.; Singh, M. K.; Sharma, S.; Makharia, A. *Clin. Infect. Dis.* **2000**, 31, 1104).

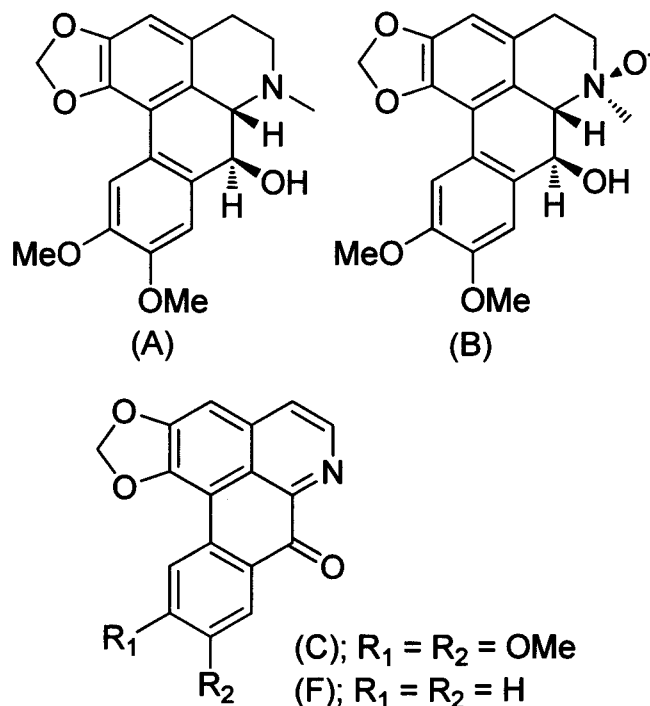
De forma general los tratamientos disponibles frente a todas las leishmaniosis cuentan con varios inconvenientes como son las vías de administración y la duración de los tratamientos, la toxicidad, el elevado precio de los tratamientos y la aparición de resistencias (Sundar, S.; Benjamin, B. *J. Assoc. Physicians India* **2003**, *51*, 195; Croft, S.

- 5 L.; Sundar, S.; Fairlamb, A. H. *Clin. Microbiol. Rev.* **2006**, *19*, 111).

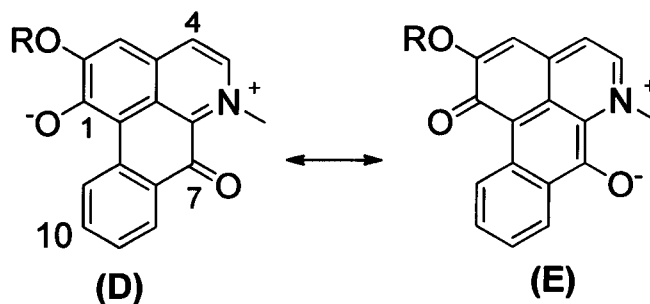
Entre las posibles estrategias en el desarrollo de nuevos compuestos leishmanicidas está la exploración de las rutas metabólicas esenciales para la supervivencia del parásito en el hospedador.

- 10 Dentro de esta estrategia, los alcaloides isoquinolínicos son unos candidatos interesantes por ser compuestos muy abundantes en la naturaleza y estar repartidos en una amplia variedad de plantas. Los alcaloides isoquinolínicos están constituidos por una estructura de quinolina o isoquinolina unidas por anillos aromáticos heterocíclicos o carbonados, y constituyen la base fundamental de muchas medicinas de origen natural administradas en la actualidad.

- 15 En este sentido, es interesante destacar la evaluación de compuestos extraídos de la corteza del tallo subterráneo de la *Duguetia furfuraceae* (Annonaceae): Duguetina (A), β -N-óxido-Duguetina (B) y Dicentrinona (C), para los que se obtuvieron valores de IC₅₀ de 4.32, 0.11 y 0.01 μ M, respectivamente, frente a formas promastigotes axénicas de la *Leishmania braziliensis* (da Silva, D. B.; Tulli, E. C. O.; Militão, G. C. G.; Costa-Lotufo, 20 L. V.; Pessoa, C.; de Moraes, M. O.; Albuquerque, S.; de Siqueira, J. M. *Phytomedicine*, **2009**, *16*, 1059).



Por otro lado, la bioactividad de las fracciones de alcaloides de plantas y arbustos provenientes de África como la *Stephania dinklagei*, que contienen oxoaporfina como (C) y derivados como la *N*-Metilliriodendronina (D), 2-*O,N*-Diimetilliriodendronina (E) y Liriodenina (F) mostraron una mejoría en la actividad anti-leishmanicida sobre la *L. donovani* frente a las formas promastigotes (Camacho, M.; Kirby, G. C.; Warhurst, D. C.; Croft, S. L.; Phillipson, J. D. *Planta Med.* **2000**, 66, 478).



10

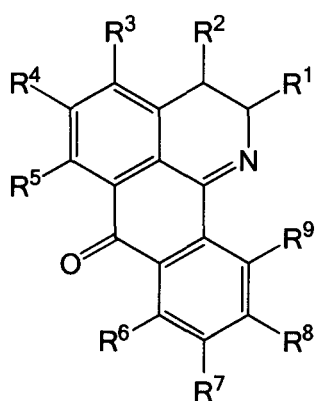
En general, los datos reportados en la actualidad nos presentan compuestos de diversa índole estructural que han sido testados mayoritariamente en ensayos *in vitro* bajo ciertas condiciones experimentales que no son siempre el fiel reflejo de lo que ocurre en organismos superiores como en animales. Así, cuando se han medido las citotoxicidades de muchos compuestos con una interesante actividad leishmanicida han resultado dañinos tanto para la célula infectada como para el parásito.

Descripción de la invención

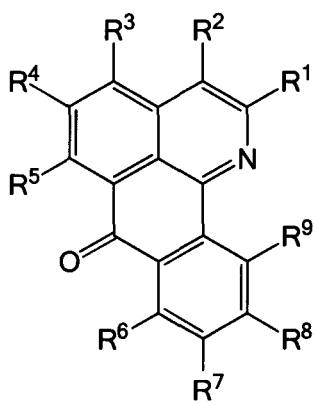
El problema que plantea resolver la presente invención es proporcionar compuestos que presenten baja toxicidad y que sean capaces de inhibir de forma efectiva y selectiva el
5 crecimiento del parásito en las diversas especies de *Leishmania* en los órganos diana sin causar efectos secundarios a éstos.

Así, la invención proporciona los compuestos de estructura I, II, III, IV, V, VI y VII como potentes y selectivos inhibidores del crecimiento de parásitos pertenecientes a algunas especies de *Leishmania*. Los compuestos de la presente invención mostraron una
10 interesante y efectiva actividad leishmanicida *in vitro* frente a formas amastigotes axénicos de la especie *Leishmania amazonensis* y frente a promastigotes de las especies *Leishmania amazonensis*, *Leishmania braziliensis*, *Leishmania guyanensis* y *Leishmania infantum*. La presente invención proporciona el uso de compuestos con una alta eficacia frente a determinadas especies de *Leishmania*, tanto en ensayos *in vitro* como *in vivo*, con
15 una elevada reducción de la carga parasitaria en los órganos diana y sin efectos secundarios.

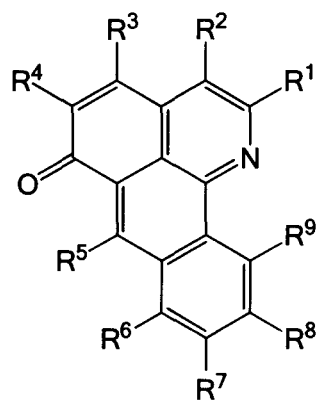
En un aspecto, la presente invención se dirige al uso de compuestos con la fórmula general I, II, III, IV, V, VI y VII, sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos,
20 solvatos, tautómeros y *N*-óxidos, para la elaboración de medicamento para el tratamiento de la leishmaniosis,



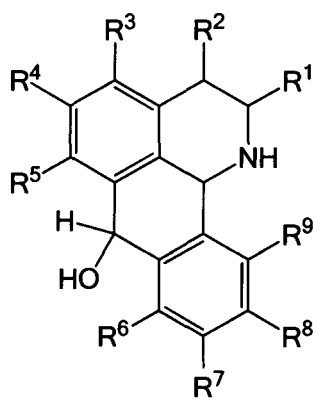
(I)



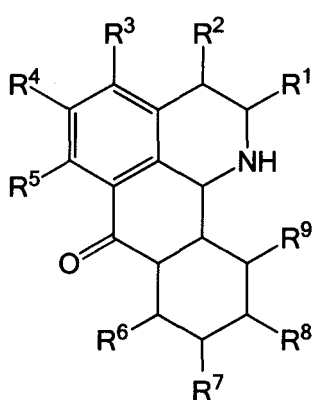
(II)



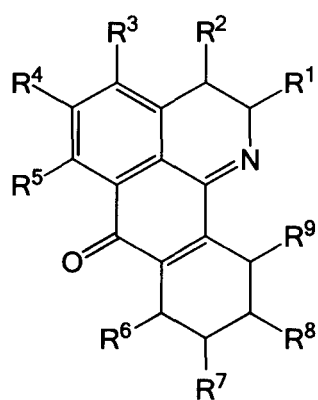
(III)



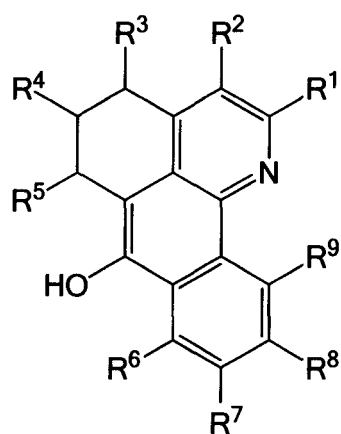
(IV)



(V)



(VI)



(VII)

donde:

- R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , y R^9 se seleccionan de forma independiente de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo de sustituido o no sustituido,

cicloheteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, $-OR^b$ y $-NR^aR^b$;

- R^a y R^b se seleccionan de forma independiente de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, 5 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 - 10 $C(O)R^b$.

- En un segundo aspecto, la invención se dirige al uso de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI ó VII, como se describieron anteriormente, y un vehículo farmacéuticamente aceptable para la preparación de un 15 medicamento para el tratamiento de leishmaniosis.

Descripción detallada de la invención

- “Alquilo” se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que no contiene ninguna insaturación, de 1 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 4 átomos de 20 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 25 previamente.

- “Cicloalquilo” se refiere a una cadena hidrocarbonada cíclica que no contiene ninguna insaturación, de 3 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 5 a 6 átomos de carbono. El cicloalquilo puede ser monocíclico, bicíclico o tricíclico y puede incluir anillos fusionados. Opcionalmente el cicloalquilo puede estar sustituido con uno a tres 30 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.

“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.

“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.

“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.

“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.

De acuerdo a una realización particular, los valores R^1 y R^2 en los compuestos de fórmula (I), según se definieron anteriormente, se seleccionan de forma independiente de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo, alquenilo, $-OR^b$ y $-NR^aR^b$; y,

$R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$ y R^9 , en el compuesto de fórmula (I) se seleccionan de forma independiente de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloheteroalquilo, arilo, $-OR^b$ y $-NR^aR^b$; donde R^a y R^b son como se definieron anteriormente.

- 5 De acuerdo a una realización más particular, los valores R^1 y R^2 en los compuestos de fórmula (I), son hidrógeno y $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$ y R^9 se seleccionan de forma independiente de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, y $-OR^b$; donde R^b se selecciona entre hidrógeno y alquilo.
- 10 De acuerdo a una realización particular, los valores $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$ y R^9 en los compuestos de fórmula (II), según se definieron anteriormente, se seleccionan de forma independiente de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o $-OR^b$; donde R^b es como se definió anteriormente.
- 15 De acuerdo a una realización más particular, los valores R^1 y R^2 en los compuestos de fórmula (II), se seleccionan independientemente entre hidrógeno y halógeno, y $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$ y R^9 se seleccionan de forma independiente de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, nitro, y $-OR^b$; donde R^b se selecciona preferentemente entre hidrógeno y alquilo.
- 20 De acuerdo a una realización particular, los valores $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$ y R^9 en los compuestos de fórmula (III), según se definieron anteriormente, se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno y $-OR^b$; donde R^b se selecciona entre hidrógeno y alquilo.
- 25 De acuerdo a una realización particular, los valores R^1 y R^2 en los compuestos de fórmula (IV), según se definieron anteriormente, se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquenilo, $-OR^b$ y $-NR^aR^b$; $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ se seleccionan de forma independiente de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloheteroalquilo, arilo, $-OR^b$ y $-NR^aR^b$; donde R^a y R^b son como se definieron anteriormente.
- 30 De acuerdo a una realización más particular, los valores $R^1, R^2, R^5, R^6, R^7, R^8$ y R^9 en los compuestos de fórmula (IV), son hidrógeno; y R^3, R^4, R^5 se seleccionan

independientemente entre hidrógeno y $-OR^b$; donde R^b se selecciona entre hidrógeno y alquilo.

De acuerdo a una realización particular, los valores R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 en los compuestos de fórmula (V), se seleccionan de forma independiente de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo, alquenilo, $-OR^b$ y $-NR^aR^b$; R^3 , R^4 , R^5 se seleccionan de forma independiente de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloheteroalquilo, arilo, $-OR^b$ y $-NR^aR^b$; donde R^a y R^b son como se definieron anteriormente.

10 De acuerdo a una realización más particular, los valores R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} en los compuestos de fórmula (V), son hidrógeno, y R^3 , R^4 , R^5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y $-OR^b$; donde R^b se selecciona entre hidrógeno y alquilo.

15 De acuerdo a una realización particular, los valores R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 en los compuestos de fórmula (VI), se seleccionan de forma independiente de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo, alquenilo, $-OR^b$ y $-NR^aR^b$; R^3 , R^4 , R^5 se seleccionan de forma independiente de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloheteroalquilo, arilo, $-OR^b$ y $-NR^aR^b$; donde R^a y R^b son como se definieron anteriormente.

20 De acuerdo a una realización más particular, los valores R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 en los compuestos de fórmula (VI), son hidrógeno y R^3 , R^4 , R^5 se seleccionan de forma independiente de entre el grupo consistente en hidrógeno y $-OR^b$; donde R^b se selecciona entre hidrógeno y alquilo.

25

De acuerdo a una realización particular, los valores R^3 , R^4 y R^5 en los compuestos de fórmula (VII), se seleccionan de forma independiente de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo, alquenilo, $-OR^b$ y $-NR^aR^b$; R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 se seleccionan de forma independiente de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloheteroalquilo, arilo, $-OR^b$ y $-NR^aR^b$; donde R^a y R^b son como se definieron anteriormente.

30 De acuerdo a una realización más particular, los valores R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 en los compuestos de fórmula (VII), se seleccionan independientemente entre hidrógeno y $-OR^b$; donde R^b se selecciona entre hidrógeno y alquilo.

De acuerdo a otra realización particular, los compuestos de fórmula I, II, III, IV, V, VI y VII, son seleccionados entre:

- 2,3-dihidro-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona
- 5 -5-metoxi-2,3-dihidro-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona
- 5-metoxi-6-hidroxi-2,3-dihidro-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona
- 7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona
- 5-metoxi-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona
- 5-metoxi-6-hidroxi-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona
- 10 -5-metoxi-6*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-6-ona
- 5-hidroxi-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona
- 7-hidroxi-1,2,3,11*b*-tetrahidro-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolina
- 5-metoxi-6-hidroxi-1,2,3,7*a*,8,9,10,11,11*a*,11*b*-decahidro-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona
- 15 -5-metoxi-7-hidroxi-1,2,3,11*b*-tetrahidro-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolina
- 5-metoxi-2,3,8,9,10,11-hexahidro-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona
- 2,3,8,9,10,11-hexahidro-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona
- 3-bromo-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona
- 3-bromo-5-metoxi-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona
- 20 -4-bromo-5-metoxi-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona
- 9-nitro-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona
- 4-nitro-5-metoxi-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona
- 5,6-dihidro-4*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ol
- 25 La actividad de los compuestos de la invención fue testada 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
- 30 medicamento para el tratamiento de *Leishmania amazonensis*, *L. infantum*, *L. braziliensis* y *L. guyanensis*.

En una realización particular, la invención se refiere al uso de 5,6-dihidro-4*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ol para la preparación de un medicamento para el tratamiento de *Leishmania guayanensis*.

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

- 5 Y en una realización particular, la invención se refiere al uso de una composición farmacéutica que comprende 2,3-dihidro-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona o 5,6-dihidro-4*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ol 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
10 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
15 una realización particular, las composiciones administradas por vía tópica comprenden además carbopol.

- Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante técnicas habitualmente empleadas en la química y conocidas por un experto en la materia. Algunos de los
20 compuestos de fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V) y (VI) se describieron en [Fabre, J.-L.; Farge, D.; James, C. *U.S. Patent* N° 4,128,650 (1978); Sobarzo-Sánchez, E, Cassels, B. K.; Castedo, L. *Synlett*. 11, 1647 (2003); Sobarzo-Sánchez, E., De la Fuente, J., Castedo, L. *Magn. Reson. Chem.* 43, 1080 (2005)]. Algunos de los compuestos de fórmulas (II), (IV) y (V) se describieron en “*Procedimiento experimental de nuevos análogos de*
25 *oxoisoaporfinas*” de la solicitud de patente F201000501. Los compuestos de fórmula (VII) pueden obtenerse a partir del correspondiente compuesto de fórmula (II) mediante reducción, por ejemplo mediante una hidrogenación catalítica empleando un catalizador de Pd/C o PtO₂.

- A continuación, para una mejor comprensión de la invención se proporcionan los
30 siguientes ejemplos, sin que éstos supongan una limitación a la invención.

Ejemplos

Evaluación *in vitro* de la actividad leishmanicida sobre la especie *L. amazonensis*

Los experimentos se realizaron sobre amastigotes axénicos de *Leishmania amazonensis* (cepa MHOM/BR/76/LTB-012) según Estevez *et al.* (Estevez Y, Castillo D, Jangoa M, Arevalo J, Rojas R, Alban J, Deharo E, Bourdy G, Souvain M. “Evaluation of the leishmanicidal activity of plants used by Peruvian *chayahuita* ethnic group”, *Journal Ethnopharmacology*. 2007, 114, 254). Los amastigotes axénicos cultivados fueron mantenidos por subpasos semanales en el medio complementado con un 20 % de suero bovino fetal (Serenio, D.; Lemesre, J. L. “Use of an enzymatic *in vitro* micromethod to quantify amastigote stage of axenically-grown amastigote forms of *Leishmania amazonensis*”. *Parasitol. Res.* 1997, 83, 401) a 32° C con CO₂ al 5 % en frascos de cultivo de 25 cm². Para determinar la actividad de los extractos, se empleó un método colorimétrico con bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-ilo)-2,5-difeniltetrazolio (MTT) fue usado según Sereno y Lemesre, 1997.

A continuación, 100 µL de amastigotes cultivados, en fase de crecimiento logarítmico, fueron sembrados en placas de micro-titulación de 96 pocillos. Los extractos, disueltos en DMSO, fueron añadidos en concentraciones finales entre 100 a 10 mg/mL. La concentración final de DMSO nunca fue superior al 0.1 %. Después de 72 h de incubación, se añadieron 10 µl de la solución de MTT (10 mg/mL en PBS) a cada pocillo y las placas se incubaron 4 h. La reacción enzimática se frenó por adición de 100 µL de 50% de isopropanol - 10% de dodecil sulfato de sodio y se mantuvo con agitación durante 30 minutos. Finalmente se leyó la Densidad Óptica (OD) en un lector de ELISA a 570 nm (Bio-Rad). Todos los experimentos fueron realizados por triplicado, y las desviaciones estándares fueron calculadas usando el software Excel. El porcentaje de inhibición del crecimiento fue calculado por la fórmula siguiente:

$$\% \text{ de inhibición} = \frac{\text{Densidad óptica control} - \text{Densidad óptica droga}}{\text{Densidad óptica control}} \times 100$$

La concentración que inhibe el 50 % del crecimiento de parásito (IC₅₀) fue calculada después de evaluar el porcentaje de inhibición al crecimiento en diferentes concentraciones. El compuesto de referencia fue Anfotericina B.

Pruebas de eficacia *in vitro* frente a *Leishmania* spp

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 $1,25 \times 10^6$ promastigotes/mL, en un volumen final de 200 μ L de medio Schneider en placas de micro-titulación. 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 μ g/mL), que se añadieron por triplicado a las placas de microtitulación. Se dejaron en incubación a 26°C en contacto con los compuestos y después de 48 horas, se añadieron 20 μ l 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, se determinó el porcentaje de parásitos viables y la concentración inhibitoria media (IC₅₀) por el método de Regresión Probit utilizando el paquete estadístico SPSS v.15.0.

Citotoxicidad Celular

Se dispusieron macrófagos J774 en fase de crecimiento logarítmico a una concentración de $2,5 \times 10^5$ células/ml, en un volumen final de 200 μ l en placas de micro-titulación. 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 μ l 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. Se determinó el porcentaje de parásitos viables y la concentración citotóxica media (CC₅₀) por el método de Regresión Probit utilizando el paquete estadístico SPSS v.15.0.

Pruebas de eficacia *in vivo* frente a *Leishmania infantum*

1. Infección experimental

Para la infección experimental se emplearon ratones BALB/c. Dicha infección se realizó con promastigotes de la cepa M/CAN/ES/96/BCN150 de *L. infantum* en fase estacionaria, mantenidos previamente a 26° C en medio Schneider. A los animales se les inoculó una dosis de 10^7 promastigotes en 0.1 mL de PBS estéril por vía intracardiaca.

2. Pauta posológica

El tratamiento se realizó a los 35 días post-infección por vía intraperitoneal.

El compuesto se disolvió en DMSO a una concentración de 50 mg/mL y a continuación se diluyó en PBS hasta ajustar la dosis a administrar. Se probaron 3 dosis diferentes (10, 5 y 2.5 mg/kg de animal) y se dejó un grupo de animales como control. El tratamiento se aplicó durante 3 días consecutivos

- 5 Los animales fueron sacrificados 5 días después de terminar el tratamiento.

3. Evaluación de la eficacia

La determinación de la eficacia se realizó mediante el método de la dilución límite (Hill y cols., 1983; Titus y cols., 1985). Una vez sacrificados los animales y tras pesar los
 10 órganos diana (Bazo e Hígado), se pesó una muestra alícuota de los mismos que fue homogenizada, en condiciones estériles, sobre una rejilla metálica, empleando PBS Glucosa-EDTA frío. Los restos celulares se eliminaron haciendo pasar el homogenado a través de una columna de lana de vidrio estéril. La solución obtenida se centrifugó a 3500 r.p.m. durante 15 minutos y 4° C. Posteriormente se eliminaron los sobrenadantes y los
 15 “pellets” fueron re-suspendidos en un volumen fijo de medio Schneider.

Previamente se prepararon placas de micro-titulación con medio semisólido NNN dispuesto en pico. A continuación se añadieron 100 µl de medio Schneider por pocillo, excepto en el primer pocillo, de forma que en este se añadieron 200 µl del homogenado
 20 de los órganos antes indicado. Desde este pocillo y a continuación, se fueron pasando 100 µl hasta el último pocillo, es decir, se realizó una dilución en base 2. Las placas se incubaron durante 7 días a 26° C, momento en el que se procedió a la visualización del número de pocillos positivos. Se asume que los amastigotes se han ido diluyendo de tal manera que en el último pocillo positivo la dilución es máxima, es decir, queda un solo
 25 amastigote. Los promastigotes que crecen en ese pocillo provienen de ese único amastigote. Si eso es cierto, la carga parasitaria inicial de ese pocillo fue 1.

Como la muestra estaba diluida tendremos que multiplicar por 2, es decir, que en el último pocillo positivo se considera que la carga parasitaria es 2. En el anterior es 4, en el
 30 anterior a este, es 8, y así sucesivamente. Así, mediante una tabla de transformación se obtiene el número de parásitos según el número de pocillos positivos y a partir del mismo se puede determinar el número de parásitos por miligramo de órgano.

Finalmente la eficacia del tratamiento se expresa como porcentaje de reducción de la carga parasitaria en los grupos tratados en relación al grupo control.

EVALUACIÓN DE COMPUESTOS

Los compuestos denominados OXO 17, OXO 1 a OXO 8, y OXO 10 a OXO 14, han sido sintetizados de acuerdo a las referencias bibliográficas mencionadas a continuación

5 [Fabre, J.-L.; Farge, D.; James, C. *U.S. Patent* N° 4,128,650 (1978); Sobarzo-Sánchez, E, Cassels, B. K.; Castedo, L. *Synlett.* 11, 1647 (2003); Sobarzo-Sánchez, E., De la Fuente, J., Castedo, L. *Magn. Reson. Chem.* 43, 1080 (2005)]. Los derivados de oxoisoaporfina denominados OXO 9, OXO 10, OXO 15 y OXO 16 fueron obtenidos de acuerdo al procedimiento experimental descrito y expuesto en la sección “*Procedimiento*

10 *experimental de nuevos análogos de oxoisoaporfina*” de la solicitud de patente P201000501.

El compuesto **OXO19** se obtiene mediante el siguiente proceso:

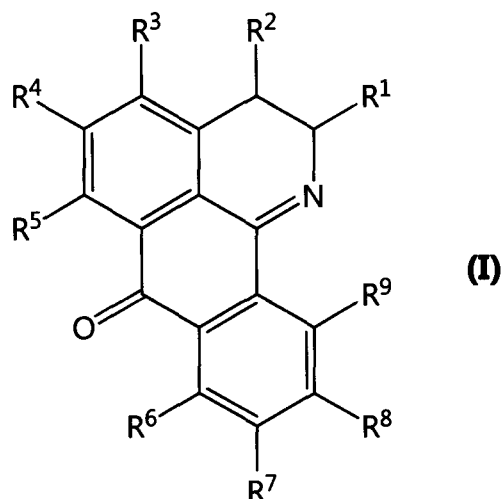
Una disolución de **OXO4** (80 mg, 0,34 mmol) en AcOH (50 mL) se hidrogenó a temperatura ambiente (20°C) con paladio al 10% sobre carbono (100 mg) por 24 h a 54

15 psi. La solución resultante se filtró y se diluyó en 100 mL de agua, basificándose con NH₄OH a pH 8-9 para ser luego extraída con CHCl₃. Los extractos orgánicos fueron secados con Na₂SO₄ y concentrados al vacío para dar un residuo que fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice (10% MeOH/CHCl₃), generando un sólido de **OXO19** que cristalizó en ciclohexano como un polvo cristalino color amarillo pálido [80

20 mg, 100% de rendimiento]. **RMN-¹H** δ (DMSO-*d*₆, ppm): 2,00 (m, 2H, H-5), 3,05 (m, 4H, H-4/H-6), 7,33 (d, 1H, *J* = 4,4 Hz, H-3), 7,70 (m, 2H, H-9/H-10), 8,33 (dd, 1H, *J* = 8,2 Hz, *J'* = 1,3 Hz, H-8), 8,66 (d, 1H, *J* = 4,5 Hz, H-2), 9,14 (dd, 1H, *J* = 9,1 Hz, *J'* = 1,4 Hz, H-11), 9,36 (s, 1H, OH-7). **IR** (KBr, v, cm⁻¹): 1098-1199 (OH). **EMAR** calculado para C₁₆H₁₃NO 235,2881, encontrado 235,09870.

25

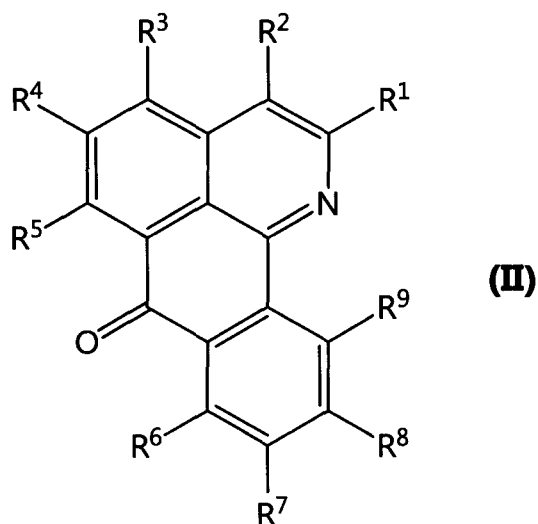
A. 2,3-DIHIDRO-7*H*-DIBENZO[*de,h*]QUINOLIN-7-ONA (**2,3-DIHIDRO-OXOISOAPORFINA**), Fórmula general (I):



En que:

- a) en que si: - $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$ y R^9 es hidrógeno, se trata de 2,3-dihidro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona, llamado de aquí en adelante **OXO 1**;
- 5 b) 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 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: - $R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, R^8$ y R^9 es hidrógeno, R^4 representa un metoxilo y R^5 representa un hidroxilo; se trata de 5-metoxi-6-hidroxi-2,3-dihidro-7H-
- 10 dibenzo[de,h]quinolin-7-ona, llamado de aquí en adelante **OXO 3**.

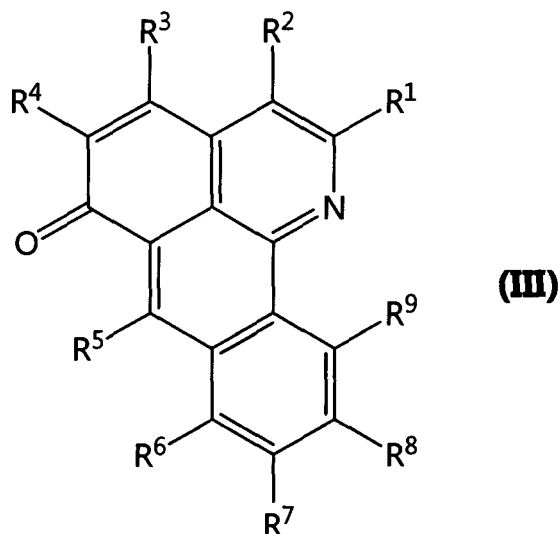
B. 7H-DIBENZO[de,h]QUINOLIN-7-ONA (OXOISOAPORFINA), Fórmula general (II):



15 En que:

- a) en que si: - $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$ y R^9 es hidrógeno, se trata de 7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona, llamado de aquí en adelante **OXO 4**;
- b) 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 de 5-metoxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona, llamado de aquí en
5 adelante **OXO 5**;
- c) en que si: - $R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, R^8$ y R^9 es hidrógeno, R^4 representa un metoxilo y R^5 representa un hidroxilo; se trata de 5-metoxi-6-hidroxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona, llamado de aquí en adelante **OXO 6**;
- d) en que si: - $R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8$ y R^9 es hidrógeno, R^4 representa un
10 hidroxilo, se trata del compuesto 5-hidroxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona, llamado de aquí en adelante **OXO 8**;
- e) en que si: - $R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$ y R^9 es hidrógeno y R^2 representa un bromo, se trata de 3-bromo-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona, llamado de aquí en adelante **OXO 14**;
- 15 f) en que si: - $R^1, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8$ y R^9 es hidrógeno, R^2 representa un bromo y R^4 representa un metoxilo; se trata de 3-bromo-5-metoxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona, llamado de aquí en adelante **OXO 15**;
- g) en que si: - $R^1, R^2, R^5, R^6, R^7, R^8$ y R^9 es hidrógeno, R^3 representa un bromo y R^4 representa un metoxilo; se trata de 4-bromo-5-metoxi-7H-
20 dibenzo[de,h]quinolin-7-ona, llamado de aquí en adelante **OXO 16**;
- h) en que si: - $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^8$ y R^9 es hidrógeno y R^7 es nitro; se trata de 9-nitro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona, llamado de aquí en adelante **OXO 17**; y
- i) en que si: - $R^1, R^2, R^5, R^6, R^7, R^8$ y R^9 es hidrógeno, R^3 representa un nitro y R^4 representa un metoxilo; se trata de 4-nitro-5-metoxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-
25 ona, llamado de aquí en adelante **OXO 18**.

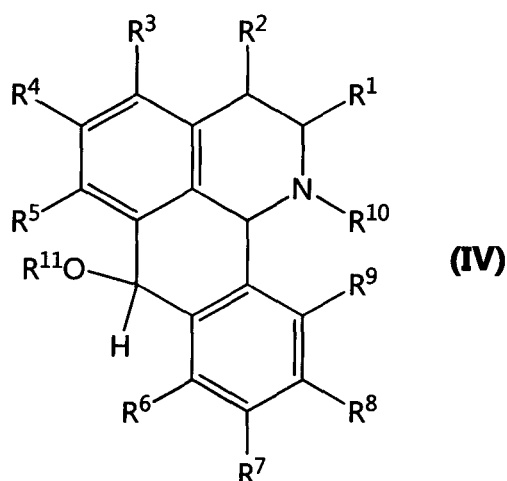
C. 6H-DIBENZO[de,h]QUINOLIN-6-ONA (6-OXOISOAPORFINA), Fórmula general (III):



En que:

- 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 de 5-metoxi-6*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-6-ona, llamado de aquí en adelante **OXO 7**.

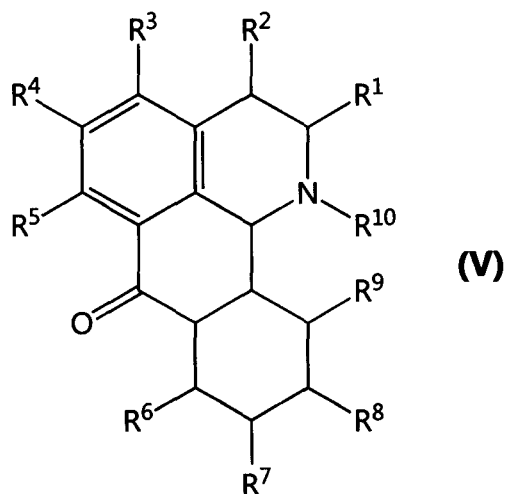
D. 7-HIDROXI-1,2,3,11b-TETRAHIDRO-7*H*-DIBENZO[*de,h*]QUINOLINA (7-HIDROXI-1,2,3,11b-TETRAHIDRO-ISOAPORFINA), Fórmula general (IV):



En que:

- a) en que si: - R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} es hidrógeno y R^5 representa un metoxilo; se trata de 5-metoxi-7-hidroxi-1,2,3,11b-tetrahidro-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolina, llamado de aquí en adelante **OXO 11**; y
- b) en que si: - R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} es hidrógeno; se trata de 7-hidroxi-1,2,3,11b-tetrahidro-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolina, llamado de aquí en adelante **OXO 9**.

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



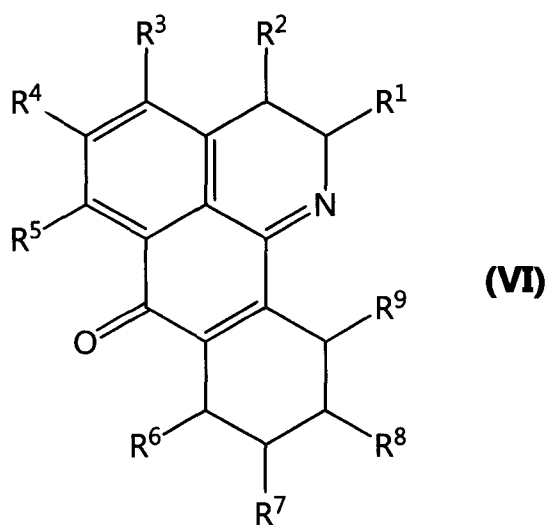
5

En que:

a) en que si: - R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} es hidrógeno, R^5 representa un metoxilo y R^6 representa un hidroxilo; se trata de 5-metoxi-6-hidrox-1,2,3,7a,8,9,10,11,11a,11b-decahidro-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona, llamado de aquí en adelante **OXO 10**.

10

F. 2,3,8,9,10,11-HEXAHIDRO-7*H*-DIBENZO[*de,h*]QUINOLIN-7-ONA (2,3,8,9,10,11-HEXAHIDRO-OXOISOAPORFINA), Fórmula general (VI):



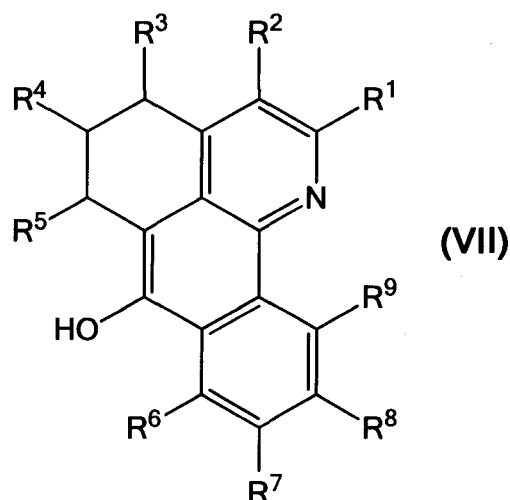
15

En que:

1) 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 de 5-metoxi-2,3,8,9,10,11-hexahidro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona, llamado de aquí en adelante **OXO 12**; y

b) en que si: - R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 es hidrógeno; se trata de 2,3,8,9,10,11-hexahidro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona, llamado de aquí en adelante **OXO 13**;

G. 5,6-DIHIDRO-4H-DIBENZO[de,h]QUINOLIN-7-OL, Fórmula general (VII):



10 En que:

a) en que si: - R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 es hidrógeno; se trata de 5,6-dihidro-4H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ol, llamado de aquí en adelante **OXO 19**.

RESULTADOS DE LA ACTIVIDAD LEISHMANICIDA DE LAS

15 OXOISOAPORFINAS

Teniendo en cuenta los diferentes derivados de oxoisoaporfina **OXO 1** - **OXO 18** esquematizados en las siete estructuras químicas base mencionadas anteriormente, se llevaron a cabo primeramente los estudios de evaluación *in vitro* frente a la especie *Leishmania amazonensis* utilizando la forma cultivada de amastigote axénico. Así, los resultados de IC_{50} conjuntamente con los porcentajes de inhibición de crecimiento del parásito en diferentes concentraciones y utilizando como fármaco de control la Anfotericina B, son los siguientes:

Tabla 1. Evaluación *in vitro* de amastigotes axénicos de la especie *Leishmania amazonensis* con derivados de oxoisoaporfina **OXO 1 - OXO 18** expresados en IC₁₀₋₉₀ (µg/mL).

Compuestos	Porcentaje de inhibición a las concentraciones				Actividades anti- <i>Leishmania</i> (Probit)		
	50 ug/ml	5 ug/ml	0.5 ug/ml	0.05 ug/ml	IC ₉₀	IC ₅₀	IC ₁₀
OXO 1	107,81	107,44	105,79	100,61	<0.05	<0.05	<0.05
OXO 2	93,98	84,80	0	0	16,45	0,21	0,00
OXO 3	98,16	70,82	0	2,00	19,56	5,51	1,57
OXO 4	97,55	20,33	10,16	2,32	31,13	4,93	0,80
OXO 5	65,51	0	1,01	3,64	134,62	40,93	12,60
OXO 6	100,00	88,80	15,25	7,95	9,76	1,49	0,23
OXO 7	103,40	94,78	58,66	10,30	3,57	0,34	0,03
OXO 8	98,95	87,46	5,45	3,00	12,80	2,63	0,55
OXO 9	98,04	7,37	15,93	3,91	31,09	13,28	5,72
OXO 10	101,53	23,88	10,77	2,83	19,49	3,78	0,75
OXO 11	100,86	0,14	1,77	1,06	29,43	15,18	7,88
OXO 12	101,15	101,87	14,16	8,52	2,31	0,49	0,11
OXO 13	106,94	103,23	108,05	106,75	<0.025	<0.025	<0.025

5

Compuestos	Porcentaje de inhibición a las concentraciones				Actividades anti- <i>Leishmania</i> (Probit)		
	25 ug/ml	2.5 ug/ml	0.25 ug/ml	0.025 ug/ml	IC ₉₀	IC ₅₀	IC ₁₀

OXO 14	95,27	0	0	2,05	19,95	10,40	5,46
OXO 15	95,76	0	2,36	0	19,81	10,76	5,89
OXO 16	88,04	0	4,10	1,78	27,02	13,33	6,62
OXO 17	98,31	0	0,48	0,53	18,22	10,56	6,16
OXO 18	103,33	99,37	0	0	1,61	0,84	0,44
Compuestos	Porcentaje de inhibición a las concentraciones				Actividades anti-<i>Leishmania</i> (Probit)		
	1 uM	0.1 uM	0.01uM	0.001 uM	IC₉₀	IC₅₀	IC₁₀
Anf B	101,18	1,51	3,27	0,89	0,68	0,35	0,19
Anf B	101,39	0	0,46	0,88	0,61	0,34	0,19
Anf B	103,28	0	0	0	0,61	0,37	0,23

Anf B = Anfotericina B

Estos resultados farmacológicos nos indican que determinado tipo de estructuras o fragmentos carbonados presente en las oxoisoaporfina tienen una importante y apreciable actividad leishmanicida *in vitro* en la forma de amastigote axénico. Así, **OXO 1** (2,3-dihidro-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona) y **OXO 13** (2,3,8,9,10,11-hexahidro-7*H*-dibenzo[*de,h*]-quinolin-7-ona), que representan a dos diferentes tipos de estructura química, tienen valores de IC₅₀ muy por debajo del valor de porcentaje de inhibición de crecimiento del patrón de referencia. Sin embargo, el compuesto **OXO 7** (5-metoxi-6*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-6-ona) tiene un valor de IC₅₀ similar al patrón de referencia que dista mucho de la baja actividad leishmanicida de su isómero oxidado **OXO 5** (5-metoxi-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona).

Una vez que se observó que tanto **OXO 1** y **OXO 13** tenían una potencial actividad leishmanicida frente a *L. amazonensis*, se seleccionaron estos dos compuestos más un derivado bromado de oxoisoaporfina **OXO 16** y un derivado hidroxilado y parcialmente hidrogenado, **OXO 19**, para determinar la eficacia *in vitro* de estos cuatro compuestos frente a promastigotes en fase de crecimiento logarítmico de cuatro especies de

Leishmania; *L. amazonensis*, *L. braziliensis*, *L. infantum* y *L. guyanensis* y verificar la citotoxicidad de cada uno de ellos frente a macrófagos de la línea J774. De este modo, se pueden apreciar los valores de IC₅₀₋₉₀ expresados en µg/mL en las siguientes tablas:

- 5 **Tabla 2.** Evaluación *in vitro* de la forma promastigote de varias especies de *Leishmania* expresados en IC₅₀ (µg/mL).

Compuestos	<i>L. infantum</i>	<i>L. amazonensis</i>	<i>L. braziliensis</i>	<i>L. guyanensis</i>
OXO 1	42,1	31,8	48,2	16,2
OXO 13	4,4	3,6	4,3	1,8
OXO 19	>100	>100	41,2	2,07
OXO 16	Sin actividad	Sin actividad	Sin actividad	Sin actividad

- 10 **Tabla 3.** Citotoxicidad *in vitro* sobre macrófagos de la línea J774 de los distintos compuestos expresado como IC₅₀ y IC₉₀ en µg/ml.

Compuestos	IC ₅₀	IC ₉₀
OXO 1	>100	>100
OXO 13	31,05	132,51
OXO 19	>100	>100
OXO 16	>100	>100

- Observando los datos experimentales, se puede concluir que tanto **OXO 1** como **OXO 13** siguen siendo muy activos frente a las cuatro especies de *Leishmania*. Más aún, **OXO 13** muestra una actividad leishmanicida superior al otro derivado, de acuerdo a los datos de la Tabla 1. Sin embargo, es notorio observar que la citotoxicidad es mucho mayor en el compuesto más activo, lo cual es un problema al usar este derivado en sistemas vivos. En este sentido, la utilidad de usar **OXO 1** como compuesto de referencia en el tratamiento de estas cuatro especies de *Leishmania* es una buena alternativa que no ofrece efectos secundarios indeseables como la citotoxicidad que regularmente acompaña a los compuestos.

También es destacable mencionar la selectiva actividad leishmanicida que ofrece **OXO 19** (5,6-dihidro-4*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ol) contra la especie *Leishmania guyanensis* responsable de generar lesiones cutáneas y mucocutáneas en animales y en el hombre. Así, se muestra que **OXO 19** es muy activo frente a esta especie de *Leishmania*, de acuerdo al valor de IC₅₀ de 2.07 µg/mL. Esta selectividad y baja citotoxicidad representa una buena alternativa a considerar, teniendo en cuenta que existen pocos compuestos de origen natural que sean específicos para determinadas enfermedades parasitarias y con alta tolerancia.

Finalmente, como modelo de leishmaniosis visceral (la forma más agresiva de la enfermedad) se empleó *L.infantum* en ratón BALB/c que permite evaluar adecuadamente la actividad farmacológica de los compuestos con posible actividad, a nivel de órganos diana (hígado y bazo).

Así, se presentan los resultados de la reducción de la carga parasitaria en los órganos diana de los dos compuestos más activos frente a las especies de *Leishmania* testadas, **OXO 1** y **OXO 13**, de acuerdo a la siguiente tabla:

Tabla 4. Porcentajes de reducción de la carga parasitaria en *Leishmania infantum* en órganos diana, Hígado y Bazo.

COMPUESTO/DOSIS*	HIGADO %	BAZO %
OXO 13 / 2,5 mg	17,9	2,2
OXO 13 / 5 mg	14,7	13,8
OXO 13 / 10 mg	38,2	9,6
OXO 1 / 2,5 mg	88,9	54,9
OXO 1 / 5 mg	69,6	46,5
OXO 1 / 10 mg	98,6	77,9

*variación apreciable entre animales. Los valores indican el porcentaje de reducción (6-7 ratones).

Número de dosis: 3 en días consecutivos

Especie: *L. Infantum*. **Grupos:** 6 ratones en los tratados y 8 en los controles.

En base a estos resultados *in vivo* sobre animales de experimentación, podemos demostrar que el compuesto **OXO 1** tiene una alta capacidad de reducir la carga

- parasitaria en los órganos diana, hígado y bazo (porcentajes de reducción del 99 y 78%, respectivamente), aún a dosis relativamente bajas. Esto confirma los resultados *in vitro* anteriores, tanto en amastigotes como en promastigotes, donde la selectividad y baja citotoxicidad de este derivado de oxoisoaporfina sugieren que dicha molécula puede ser
- 5 un buena candidata para el tratamiento de las leishmaniosis producidas por distintas especies de *Leishmania*.

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.

- 10 Las dosis en las cuales el compuesto podría ser administrado varían dentro de un amplio rango, ajustándose a los requerimientos de cada caso en particular. Las diferentes composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser administradas por vía oral, tópica e inyectable de acuerdo a las diferentes formulaciones farmacéuticas descritas en las Tablas 5-9.

15 **EJEMPLO A (Tableta)**

Tabla 5. 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

20

EJEMPLO B (Cápsula)

Tabla 6. 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

EJEMPLO C (Gel)

Tabla 7. 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 ₂ O	c.s.p. 10 ml

EJEMPLO D (Pomada)

Tabla 8. Formulación farmacéutica y peso del ingrediente activo más los excipientes de una pomada.

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

EJEMPLO E (Solución inyectable)

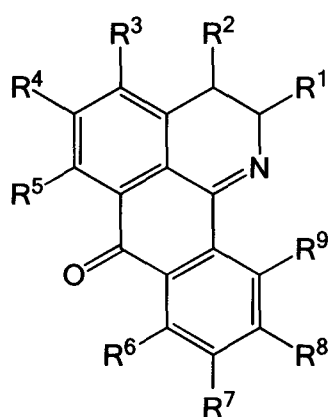
Tabla 9. Formulación farmacéutica y peso del ingrediente activo de una solución inyectable.

Componente	Cantidad
Ingrediente activo	10 mg
1M HCl	20 µl
NaCl	9 mg
H₂O	c.s.p. 1 ml

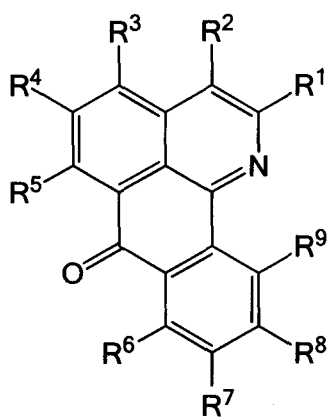
REIVINDICACIONES

1. Uso de compuestos de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, tautómeros, esteroisómeros y *N*-óxidos, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la leishmaniosis,

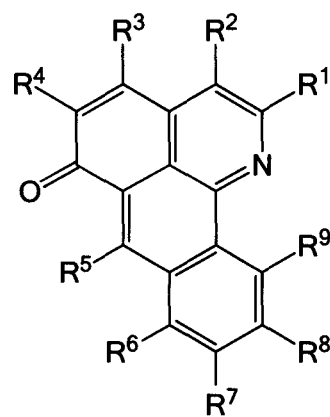
5



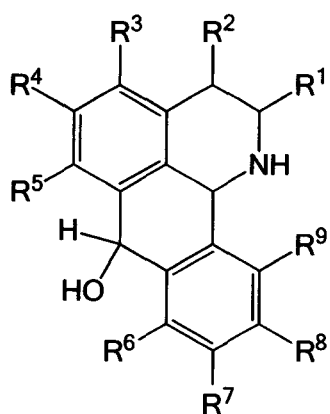
(I)



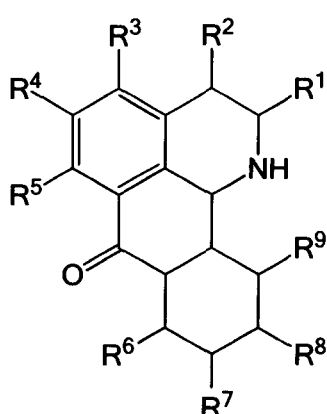
(II)



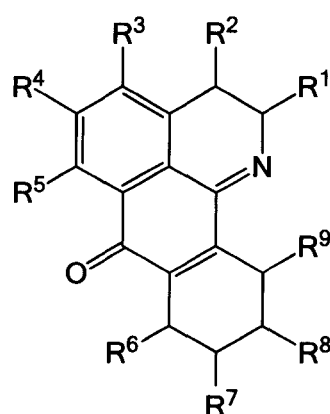
(III)



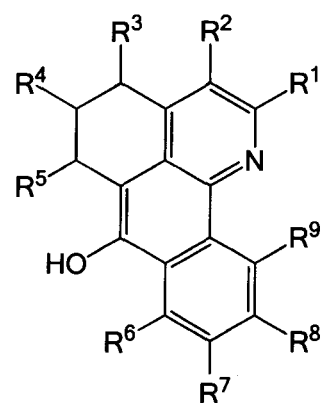
(IV)



(V)



(VI)



(VII)

donde

- $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$, y R^9 se seleccionan de forma independiente de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno de sustituido o no sustituido, cicloheteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, $-OR^b$ y -
- 5 NR^aR^b ;
- R^a y R^b se seleccionan de forma independiente de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno de 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
- 10 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 - $C(O)R^b$.
- 15 2. Uso de compuestos con la fórmula (I), según la reivindicación 1, donde R^1 y R^2 se seleccionan de forma independiente de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno de sustituido o no sustituido, - OR^b y $-NR^aR^b$; y, $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$ y R^9 se seleccionan de forma independiente de
- entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo sustituido o no
- 20 sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno de sustituido o no sustituido, cicloheteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, $-OR^b$ y - NR^aR^b ;
- donde R^a y R^b son como se definieron en la reivindicación 1.
- 25 3. Uso de compuestos con la fórmula (I), según la reivindicación 2, donde R^1 y R^2 son hidrógeno y $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$ y R^9 se seleccionan de forma independiente de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, y $-OR^b$; donde R^b se selecciona entre hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido.
- 30 4. Uso de compuestos con la fórmula (II), según la reivindicación 1, donde $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$ y R^9 se seleccionan de forma independiente de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o $-OR^b$; donde R^b es como se definió en la reivindicación 1.

5. Uso de compuestos con la fórmula (II), según la reivindicación 4, donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y halógeno, y R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 se seleccionan de forma independiente de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, nitro, y $-OR^b$; donde R^b se selecciona preferentemente entre hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido.

6. Uso de compuestos con la fórmula (III), según la reivindicación 1, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno y $-OR^b$; donde R^b se selecciona entre hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido.

7. Uso de compuestos con la fórmula (IV), según la reivindicación 1, donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno de sustituido o no sustituido, $-OR^b$ y $-NR^aR^b$; R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 se seleccionan de forma independiente de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno de sustituido o no sustituido, cicloheteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, $-OR^b$ y $-NR^aR^b$; donde R^a y R^b son como se definieron en la reivindicación 1.

8. Uso de compuestos con la fórmula (IV), según la reivindicación 7 donde R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son hidrógeno; y R^3 , R^4 , R^5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y $-OR^b$; donde R^b se selecciona entre hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido.

9. Uso de compuestos con la fórmula (V), según la reivindicación 1, donde R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 se seleccionan de forma independiente de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, $-OR^b$ y $-NR^aR^b$;

R^3 , R^4 , R^5 se seleccionan de forma independiente de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno de sustituido o no sustituido, cicloheteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, $-OR^b$ y $-NR^aR^b$; donde R^a y R^b son como se definieron en la reivindicación 1.

10. Uso de compuestos con la fórmula (V), según la reivindicación 9, donde R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son hidrógeno, y R^3 , R^4 , R^5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y $-OR^b$; donde R^b se selecciona entre hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido.

11. Uso de compuestos con la fórmula (VI), según la reivindicación 1, donde R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 se seleccionan de forma independiente de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, $-OR^b$ y $-NR^aR^b$; R^3 , R^4 , R^5 se seleccionan de forma independiente de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno de sustituido o no sustituido, cicloheteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, $-OR^b$ y $-NR^aR^b$; donde R^a y R^b son como se definieron en la reivindicación 1.

12. Uso de compuestos con la fórmula (VI), según la reivindicación 11, donde R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son hidrógeno y R^3 , R^4 , R^5 se seleccionan de forma independiente de entre el grupo consistente en hidrógeno y $-OR^b$; donde R^b se selecciona entre hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido.

13. Uso de compuestos con la fórmula (VII), según la reivindicación 1, donde R^3 , R^4 y R^5 se seleccionan de forma independiente de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, $-OR^b$ y $-NR^aR^b$; R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 se seleccionan de forma independiente de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno de sustituido o no sustituido, cicloheteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, $-OR^b$ y $-NR^aR^b$; donde R^a y R^b son como se definieron en la reivindicación 1.

14. Uso de compuestos con la fórmula (VII), según la reivindicación 13, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y $-OR^b$; donde R^b se selecciona entre hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido.

15. Uso de compuestos de fórmula I, II, III, IV, V, VI y VII, según la reivindicación 1, seleccionados entre:
 - 2,3-dihidro-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona
 - 5 -5-metoxi-2,3-dihidro-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona
 - 5-metoxi-6-hidroxi-2,3-dihidro-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona
 - 7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona
 - 5-metoxi-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona
 - 5-metoxi-6-hidroxi-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona
 - 10 -5-metoxi-6*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-6-ona
 - 5-hidroxi-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona
 - 7-hidroxi-1,2,3,11*b*-tetrahidro-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolina
 - 5-metoxi-6-hidroxi-1,2,3,7*a*,8,9,10,11,11*a*,11*b*-decahidro-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona
 - 15 -5-metoxi-7-hidroxi-1,2,3,11*b*-tetrahidro-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolina
 - 5-metoxi-2,3,8,9,10,11-hexahidro-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona
 - 2,3,8,9,10,11-hexahidro-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona
 - 3-bromo-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona
 - 3-bromo-5-metoxi-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona
 - 20 -4-bromo-5-metoxi-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona
 - 9-nitro-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona
 - 4-nitro-5-metoxi-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona
 - 5,6-dihidro-4*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ol
- 25 16. Uso, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el tratamiento es frente a las especies *Leishmania amazonensis*, *L. infantum*, *L. braziliensis* y *L. guyanensis*.
17. Uso de 5,6-dihidro-4*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ol, según las reivindicaciones 15 y 16, para el tratamiento de *Leishmania guayanensis*.
- 30 18. Uso de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI ó VII, según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 15, y un vehículo farmacéuticamente aceptable para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la leishmaniosis.

19. Uso de una composición farmacéutica, según la reivindicación 18, que comprende 2,3-dihidro-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona o 5,6-dihidro-4*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ol.
20. Uso de una composición farmacéutica según las reivindicaciones 18 y 19, para la
5 administración por vía oral, inyectable o por vía tópica.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201101090

②② Fecha de presentación de la solicitud: 30.09.2011

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: **A61K31/473** (2006.01)
A61P33/02 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 2004084801 A2 (SMITHSONIAN TROPICAL RES INST et al.) 07.10.2004, página, 4; reivindicaciones.	1-20
A	DA SILVA D B et al. The antitumoral, trypanocidal and antileishmanial activities of extract and alkaloids isolated from Duguetia furfuracea. PHYTOMEDICINE, 20091101 GUSTAV FISCHER VERLAG, STUTTGART, DE. Vol. 16, No. 11, Páginas: 1059-1063. Isbn: ISSN 0944-7113, doi:10.1016/j.phymed.2009.03.019, todo el documento.	1-20
A	MISHRA B B et al. Alkaloids: Future prospective to combat leishmaniasis. FITOTERAPIA, 20090301 IDB HOLDING, MILAN, IT. Vol. 80, No. 2, Páginas: 81-90. Isbn: ISSN 0367-326X, doi:10.1016/j.fitote.2008.10.009, página 85.	1-20
A	YAN-PING LI et al. Syntheses and characterization of novel oxoisoaporphine derivatives as dual inhibitors for cholinesterases and amyloid beta aggregation. EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 2011 EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR. Vol. 46, No. 5, Páginas: 1572-1581. Isbn: ISSN 0223-5234, doi:10.1016/j.ejmech.2011.02.005. figura 1, tabla 1.	1-20

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
14.11.2012

Examinador
H. Aylagas Cancio

Página
1/4

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

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, WPI, EMBASE, BIOSIS, NPL, MEDLINE, XPESP, XPESP2

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 14.11.2012

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-20	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-20	SI
	Reivindicaciones	NO

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

Base de la Opinión.-

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

1. Documentos considerados.-

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

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2004084801 A2 (SMITHSONIAN TROPICAL RES INST et al.)	07.10.2004
D02	DA SILVA D B et al. The antitumoral, trypanocidal and antileishmanial activities of extract and alkaloids isolated from <i>Duguetia furfuracea</i> . PHYTOMEDICINE, 20091101 GUSTAV FISCHER VERLAG, STUTTGART, DE. Vol. 16, No. 11, Páginas: 1059-1063. Isbn: ISSN 0944-7113, doi:10.1016/j.phymed.2009.03.019, todo el documento.	
D03	MISHRA B B et al. Alkaloids: Future prospective to combat leishmaniasis. FITOTERAPIA, 20090301 IDB HOLDING, MILAN, IT. Vol. 80, No. 2, Páginas: 81-90. Isbn: ISSN 0367-326X, doi:10.1016/j.fitote.2008.10.009, página 85.	
D04	YAN-PING LI et al. Syntheses and characterization of novel oxoisoaporphine derivatives as dual inhibitors for cholinesterases and amyloid beta aggregation. EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 2011 EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR. Vol. 46, No. 5, Páginas: 1572-1581. Isbn: ISSN 0223-5234, doi:10.1016/j.ejmech.2011.02.005. figura 1, tabla 1.	

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

La presente solicitud se refiere al uso de oxoisoaporfina y de las composiciones farmacéuticas que las contienen en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la leishmaniasis.

Los documentos D1-D3 se refieren a la utilización de compuestos derivados de aporfina (ver documento D1, página 5 y documento D2, figura 1) en el tratamiento de la leishmaniasis. El documento D3 es un review de diferentes compuestos entre los que se citan los alcaloides de la isoquinolina (ver página 85) todos ellos utilizados en el tratamiento de la leishmaniasis. Los compuestos citados son diferentes estructuralmente a los reivindicados en la presente solicitud.

El documento D4 se refiere a la síntesis de derivados de oxoisoaporfina y su uso como inhibidores de colinesterasa y de la beta agregación plaquetaria. Los derivados de oxoisoaporfina presentan estructuras similares a las de la presente solicitud. Sin embargo no se recoge su utilización en el tratamiento de la leishmaniasis.

Por lo tanto, a la vista de los documentos D1-D4, se considera que la materia correspondiente a las reivindicaciones 1-20 de la presente solicitud tienen novedad y actividad inventiva de acuerdo con los artículos 6.1 y 8.1 de la L.P.