

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 636 469**

51 Int. Cl.:

C07D 471/14 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.04.2013 PCT/EP2013/057212**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **10.10.2013 WO13150140**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.04.2013 E 13717459 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2017 EP 2834240**

54 Título: **Nuevos derivados de pirido[3,4-c][1,9]fenantrolina y 11,12-dihidropirido[3,4-c][1,9]fenantrolina y su uso, particularmente para el tratamiento de cáncer**

30 Prioridad:

05.04.2012 DE 102012006903

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.10.2017

73 Titular/es:

**CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL
(100.0%)
Christian-Albrechts-Platz 4
24118 Kiel, DE**

72 Inventor/es:

**CLEMENT, BERND;
MEIER, CHRISTOPHER;
HEBER, DIETER y
STENZEL, LARS**

74 Agente/Representante:

SALVA FERRER, Joan

ES 2 636 469 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Nuevos derivados de pirido[3,4-c][1,9]fenantrolina y 11,12-dihidropirido[3,4-c][1,9]fenantrolina y su uso, particularmente para el tratamiento de cáncer

5

[0001] La presente invención se refiere a nuevos heterociclos aromáticos, a un procedimiento para su preparación así como a medicamentos que contienen estos heterociclos.

[0002] Muchas enfermedades cancerosas no son tratables mediante principios activos de acción selectiva hasta la fecha. Según los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se diagnosticaron en todo el mundo en el año 2000 aprox. 10 millones de personas con cáncer, aprox. 6 millones fallecieron (World Cancer Report 2003, www.iarc.fr/IARCPress/pdfs/wcr/WorldCancerReport.pdf). Según la valoración de la OMS, el número de fallecimientos causados por enfermedades cancerosas crecerá hasta 2030 a aprox. 11,5 millones al año (Worlds Health Statistics - 2007, www.who.int/whosis/whostat2007_10-highlights.pdf). En vista del gran número de personas que enferman de cáncer, el pronóstico desfavorable para la curación de determinadas clases de cáncer a causa de la baja efectividad de los medicamentos actuales, los efectos secundarios y el desarrollo de resistencias contra los medicamentos utilizados, existe una necesidad imperiosa de nuevos medicamentos para el cáncer.

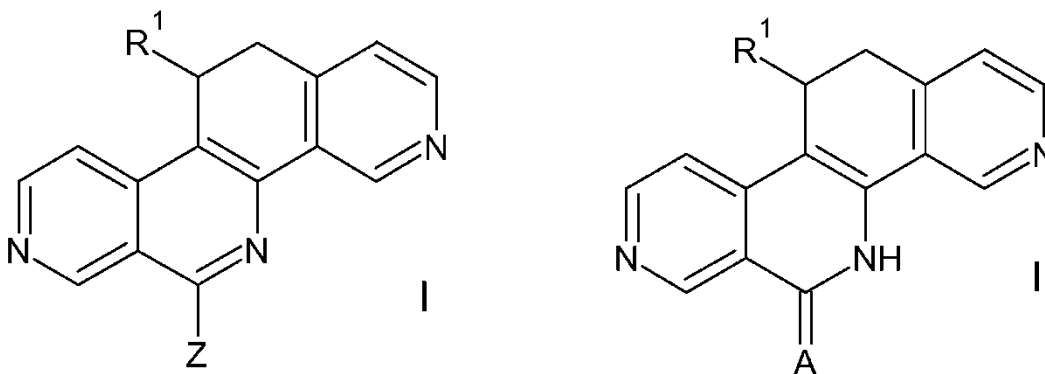
[0003] Por el documento DE 195 38 088 A1 son conocidas 6-aminobenzo[c]fenantridinas que disponen parcialmente de propiedades antitumorales, antimicrobianas, antifúngicas, antivíricas y antiinflamatorias. Los citados compuestos presentan sin embargo también desventajas en el perfil farmacológico, particularmente la baja solubilidad en agua.

[0004] Es por tanto objetivo de la invención poner a disposición nuevos medicamentos. Además, es objetivo de la invención poner a disposición nuevos medicamentos particularmente para terapia contra enfermedades cancerosas. Es otro objetivo de la invención poner a disposición nuevos medicamentos con una solubilidad en agua farmacéuticamente aceptable así como un procedimiento de preparación como se describe a continuación, mediante el que puedan obtenerse los compuestos según la invención.

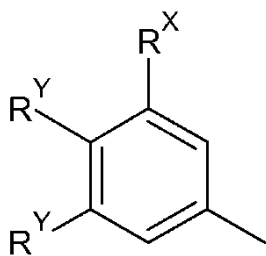
[0005] El objetivo se consigue mediante las realizaciones caracterizadas en las reivindicaciones y la presente descripción. Las reivindicaciones secundarias y ejemplos indican configuraciones ventajosas de la invención.

[0006] En un aspecto, la presente invención se refiere a la provisión de derivados de fenantrolina de fórmulas generales I y II

35

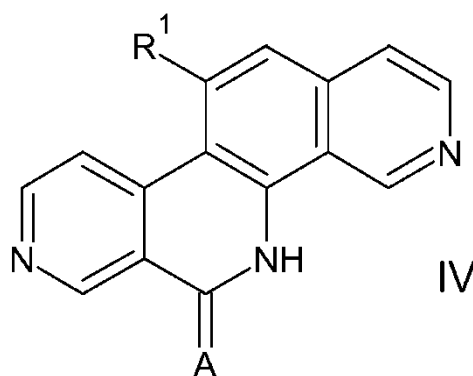
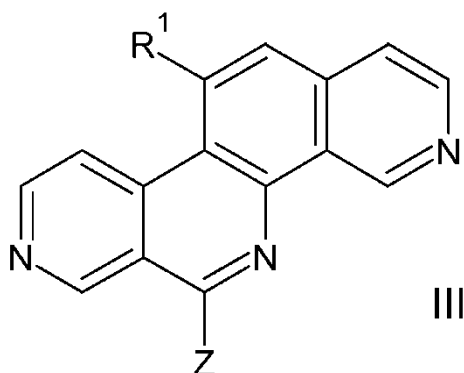


en las que R¹ es igual a un anillo de fenilo de fórmula

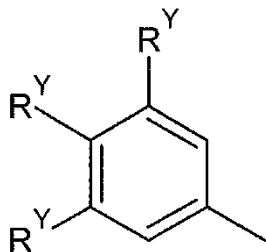


que porta al menos un sustituyente R^X seleccionado del grupo de Cl, Br o I en posición meta, en la que R^Y , que puede ser igual o distinto, es igual a H, OH, OMe, OEt o halógeno; así como las fórmulas generales III y IV

5

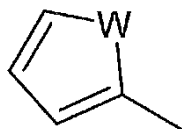


en las que R^1 es igual a un anillo de fenilo de fórmula



10

que porta al menos un sustituyente R^Y en posición meta, en la que R^Y , que puede ser igual o distinto, es igual a H, OH, OMe, OEt o halógeno o bien es igual a un heterociclo aromático de cinco miembros de fórmula



15

en la que W es igual a O, S o NH; y

en la que Z es igual a H, F, Cl, Br, I, NHX, OX, SX,

en la que X es igual a H, un grupo dimetilaminoalquilo, dietilaminoalquilo, ω -(1,3-diazol-1-il)alquilo, hidroxialquilo,

20 alcoxialquilo, tioalquilo, alquiltioalquilo,

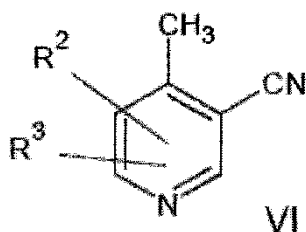
en los que alquilo es igual a metilo, etilo o propilo

y en la que A es igual a O o S,

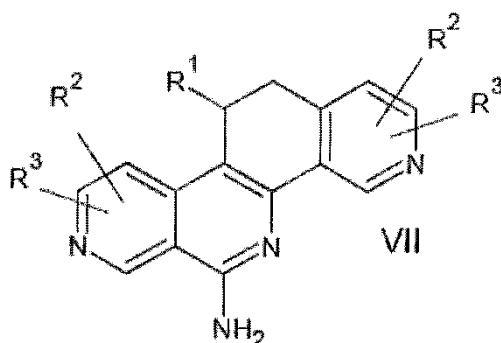
así como sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

25 **[0007]** En otro aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto según la presente invención como se describe a continuación, que comprende al menos las siguientes etapas:

(i) Reacción de aldehídos sustituidos de fórmula general $R^1\text{-CHO}$ (V) con 4-metilpiridin-3-carbonitrilos sustituidos de fórmula general



5 en disolventes dipolares apróticos en presencia de bases hasta un compuesto de fórmula general



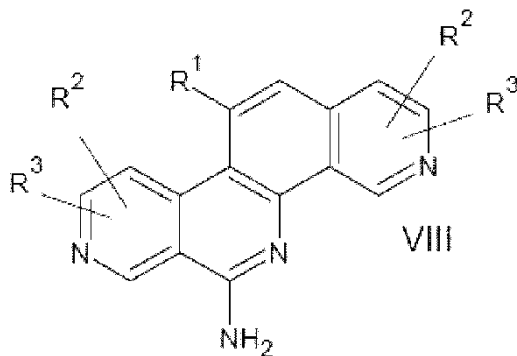
10 (ii) Aislamiento de los productos y derivatización en posición 6 por inserción de los restos R^4 hasta derivados con sustitución A o Z en posición 6, según las fórmulas I a IV,
 en la que R^1 es un H, un resto hidrocarburo alifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido una o varias veces, un resto carbocíclico aromático o heterocíclico, sustituido una o varias veces y
 R^2 y R^3 pueden ser iguales o distintos y son un H, resto alquiloxi, resto alquilenoxi, átomo de halógeno o un grupo
 15 nitro, y

R^4 es un H, un grupo monoamino, alquilamino, dialquilamino, (dialquil)aminoalquilamina, alquilo, alcoxi, (dialquil)aminoalquiloxi, hidroxilo, hidroxialquilamino, hidroxialquiloxi, tiol, (dialquil)aminoalquiltio, tioalquilo, alquiltioalquilo o un átomo de halógeno.

20 La posterior derivatización en posición 6 con inserción de los restos R^4 hasta derivados con sustitución A o Z en posición 6 correspondiente a la etapa de procedimiento (ii) conduce a los compuestos según la invención como se representan en las fórmulas generales III o IV.

Por tanto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto como se describe anteriormente, en el que entre ambas etapas (i) y (ii) puede insertarse opcionalmente la etapa de
 25 procedimiento

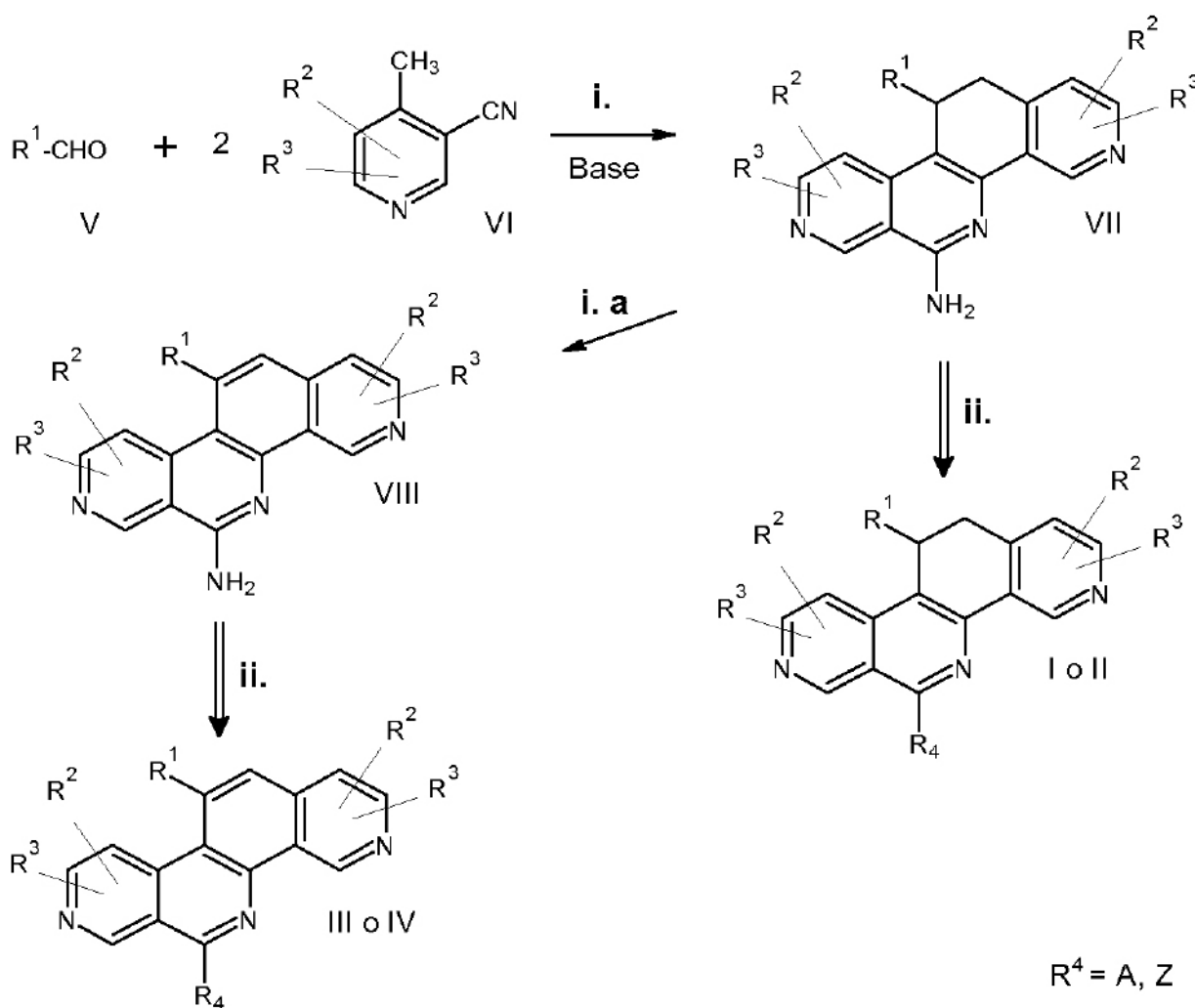
(i.a.) deshidratación y aislamiento de los productos así resultantes de fórmula general



[0008] Particularmente, la presente invención se refiere a un procedimiento como se describe anteriormente, en el que el disolvente dipolar aprótico es preferiblemente una amida como dimetilformamida, dimetilacetamida, dietilacetamida, trisamida del ácido hexametilfosfórico o una urea como tetrametilurea, 1,3-dimetiltetrahidropirimidin-2-ona y 1,3-dimetilimidazolidinona o es un dimetilsulfóxido, y en el que la base es un hidruro alcalino o alcalinotérreo como hidruro de sodio, amiduro alcalino como amiduro de sodio, metilacetamiduro de sodio, alcoholato alcalino, alcalinotérreo o de aluminio como *terc*-butilato de potasio, metilato de sodio, etilato de sodio o etilato de aluminio.

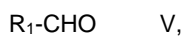
[0009] Se ha mostrado en los experimentos llevados a cabo según la invención que sorprendentemente es posible obtener los derivados de fenantrolina según la invención mediante reacción sencilla de los correspondientes aldehídos sustituidos con los correspondientes 4-metilpiridin-3-carbonitrilos sustituidos.

[0010] El curso de reacción puede representarse como sigue:



15

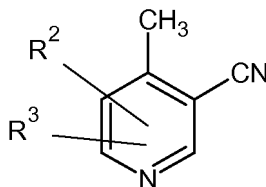
[0011] En particular, se procede a este respecto de modo que se realice una reacción de un aldehído de fórmula



20

en la que R^1 puede ser tanto hidrógeno, un resto hidrocarburo alifático acíclico, ramificado o no ramificado que puede estar sustituido una o varias veces, así como un resto carbocíclico aromático o heterocíclico que puede estar

sustituido una o varias veces, con 2 moles de un 4-metilpiridin-3-carbonitrilo de fórmula VI,



VI

5 en la que R² y R³, que pueden ser iguales o distintos, significan un H, un resto alquiloxi, un resto alquilenoxi, un átomo de halógeno o un grupo nitro, en presencia de una base en un disolvente dipolar aprótico hasta una 6-amino-11,12-dihidropirido[3,4-c][1,9]fenantrolina de fórmula VII.

[0012] Después del aislamiento por precipitación de la base libre, filtración y posterior purificación, por ejemplo recristalización (Organikum, 21^a edición, 2001, Wiley-VCH), pueden hacerse reaccionar estos derivados de fórmula VII con los procedimientos químicos correspondientes para los restos R⁴ respectivos en posición 6 (diazotización, reacción de derivados de ácido carboxílico con cloruros de ácido inorgánicos, sustitución nucleófila en productos aromáticos, síntesis de tionas/tioles y reacciones de reducción como, p.ej., desulfuraciones), que son conocidos por el especialista por ejemplo por Organikum, 21^a edición, 2001, Wiley-VCH u Organische Chemie, K. Peter C. Vollhardt, 3^a edición, 2000, en una o varias etapas hasta los derivados de fórmula I o II, o puede realizarse según procedimientos conocidos en general por el especialista (p.ej., por "Comprehensive Organic Transformations", Richard C. Larock, 1989) una deshidratación con un agente de deshidratación adecuado en ausencia o presencia de disolvente hasta las correspondientes 6-aminopirido[3,4-c][1,9]fenantrolinas de fórmula VIII, que a continuación después del aislamiento pueden hacerse reaccionar con procedimientos químicos correspondientes conocidos por el especialista para los restos R⁴ respectivos en posición 6 (Organikum, 21^a edición, 2001, Wiley-VCH; Organische Chemie, K. Peter C. Vollhardt, 3^a edición, 2000), en una o varias etapas hasta los derivados de fórmula III o IV, en los que el resto R⁴ puede ser un átomo de hidrógeno, un grupo monoamino, un grupo alquilamino, un grupo dialquilamino, un grupo (dialquil)aminoalquilo, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo (dialquil)aminoalquilo, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxialquilamino, un grupo hidroxialquilo, un grupo tiol, un grupo (dialquil)aminoalquiltio, un grupo tionalquilamino, un grupo tionalquiltio, así como un átomo de halógeno. Se representa la selección de una cadena lateral de alquilendiamina N-sustituida en posición 6, p.ej. en *Genes* (Genes et al., *Eu. J. Med. Chem.* (46), 2011, 2117-2131). La introducción de nucleófilos de oxígeno, azufre y carbono se describe, p.ej. por *Cherng* (*Cherng, Tetrahedron* 58, 2002, 4931-4935), además, son válidos los procedimientos vigentes generales de sustitución nucleófila en productos aromáticos, conocidos por el especialista por Organikum, 21^a edición, 2001, Wiley-VCH u Organische Chemie, K. Peter C. Vollhardt, 3^a edición, 2000.

[0013] Son preferiblemente utilizables como disolventes dipolares apróticos para la reacción según la invención para la preparación de las correspondientes 6-amino-11,12-dihidropirido[3,4-c][1,9]fenantrolinas sustituidas de fórmula VII amidas como dimetilformamida, dimetilacetamida, dietilacetamida, trisamida del ácido hexametilfosfórico o ureas como tetrametilurea, 1,3-dimetiltetrahidropirimidin-2-ona y 1,3-dimetilimidazolidinona o dimetilsulfóxido.

[0014] Pueden utilizarse como base por ejemplo:

40 **[0015]** Hidruros alcalinos o alcalinotérreos, como hidruro de sodio, amiduros alcalinos como amiduro de sodio, metilacetamiduro de sodio, alcoholatos alcalinos, alcalinotérreos o de aluminio como *tert*-butilato de potasio, metilato de sodio, etilato de sodio o etilato de aluminio.

45 **[0016]** La reacción puede llevarse a cabo como sigue: se añade gota a gota lentamente a una solución de la base en un disolvente dipolar adecuado con gasificación con gas inerte una solución del compuesto V y VI en el mismo disolvente. Después de varias horas de agitación a 25-40 °C con gasificación con gas inerte, se vierte la preparación en agua con hielo y se separa por filtración el residuo. Se agita la solución filtrada con un disolvente orgánico adecuado. Se concentra la mayor parte de la fase orgánica y a continuación se destila a vacío. Los residuos reunidos pueden purificarse mediante recristalización en un disolvente adecuado. La 6-amino-11,12-

dihidropirido[3,4-c][1,9]-fenantrolina VII puede deshidratarse entonces según procedimientos vigentes generales (Comprehensive Organic Transformations, Richard C. Larock, 1989) con un agente de deshidratación adecuado en presencia o ausencia de un disolvente inerte hasta 6-aminopirido[3,4-c][1,9]fenantrolina VIII. El grupo amino en posición 6 puede intercambiarse en una o varias etapas con procedimientos químicos vigentes generales (p.ej., 5 Organikum, 21ª edición, 2001, Wiley-VCH; Organische Chemie, K. Peter C. Vollhardt, 3ª edición, 2000) por los restos R⁴ citados anteriormente, de modo que se llegue a los derivados de fórmulas I o II, o para los derivados 11,12-deshidratados, a las fórmulas III o IV.

[0017] Es de especial relevancia en el procedimiento según la invención que pueden sintetizarse con él 10 derivados de fenantrolina que presentan en posición 11 restos tanto alifáticos como aromáticos sustituidos o no sustituidos. Es sorprendente que sea posible la síntesis mediante la reacción sencilla descrita anteriormente, en la que a causa del aldehído de sustancia de partida que se utiliza existe una gran amplitud de variación con respecto a los productos a obtener. También en la posición 6 se obtiene una variabilidad considerable por la posibilidad de intercambio del grupo amino por los restos citados. Mediante la combinación de ambas posiciones variables, surge 15 un gran espectro de compuestos y la posibilidad de construcción de una gran colección de sustancias eficaces potencialmente citostáticas.

[0018] Se divulgan también compuestos que son obtenibles mediante un procedimiento como se describe anteriormente. 20

[0019] En otro aspecto parcial, la invención se refiere a los compuestos anteriores para uso como medicamento, particularmente para uso en la terapia de cáncer.

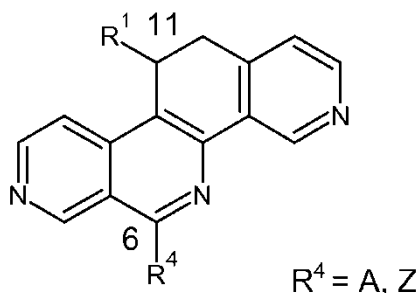
[0020] Se prefiere un compuesto según la invención como se describe anteriormente para uso en el 25 tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo compuesto por enfermedades microbianas, fungicidas, víricas y/o inflamatorias.

[0021] Además, la invención se refiere en un aspecto parcial a un compuesto según la invención como se describe anteriormente para uso en el tratamiento de cáncer. 30

[0022] Se prefiere un cáncer seleccionado del grupo compuesto por leucemias, melanoma o carcinoma de mama.

[0023] Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos 35 uno de los compuestos anteriormente descritos en combinación con un excipiente adecuado.

[0024] Se ha mostrado en los experimentos llevados a cabo según la invención que los derivados de fenantrolina descritos anteriormente poseen propiedades antitumorales. A causa de su similitud estructural, ha de suponerse que, como las benzo[c]fenantridinas, poseen además propiedades antimicrobianas, antifungicidas, 40 antivíricas y antiinflamatorias. Para el análisis de las propiedades farmacológicas, se analizaron los compuestos de fórmulas generales I y II, así como los compuestos de la clase de sustancias III, en un "cribado antitumoral *in vitro*" del National Cancer Institute (NCI), Bethesda, Maryland, EE.UU. Se ensayaron frente a 60 series de células tumorales patógenas humanas distintas que provenían de 9 tipos de cáncer (leucemia, carcinoma pulmonar no microcítico, cáncer de intestino grueso, cáncer de SNC, melanoma, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de 45 próstata, cáncer de mama). Para investigar la efectividad, se expusieron las células tumorales a los compuestos durante dos días y después se investigó indirectamente la inhibición del crecimiento mediante la determinación de la biomasa de proteína con sulforrodamina B (SRB). Los cultivos no tratados sirven como referencia.



[0025] Fórmula estructural de los compuestos ensayados en el National Cancer Institute (NCI) de derivados de fenantrolina según la invención de fórmulas I y II.

5 **[0026]** En los análisis según la invención, se ensayaron en primer lugar los derivados a una concentración de 1 μM en 60 líneas celulares. Pudo comprobarse inhibición del crecimiento para varios derivados. Sorprendentemente, los compuestos según la invención presentaban actividades que se encuentran fuera de la categoría de los compuestos antitumorales analizados de modo similar, de modo que se consigue aquí un espectro de acción totalmente nuevo.

10

[0027] La *Tabla I* muestra los resultados de estas pruebas, seleccionados para 7 derivados distintos de los derivados de fenantrolina según la invención de fórmulas I y II con diferentes restos en posición 11 así como en posición 6. Los restos respectivos se representan en las dos primeras filas. La columna izquierda muestra las líneas celulares usadas de 3 tipos tumorales seleccionados, leucemia, melanoma así como cáncer de mama. La tabla
15 establece conclusiones sobre las acciones inhibitoras del crecimiento de los correspondientes derivados con sus diferentes restos.

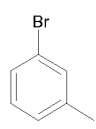
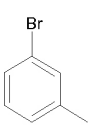
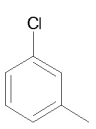
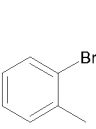
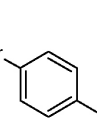
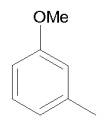
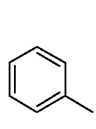
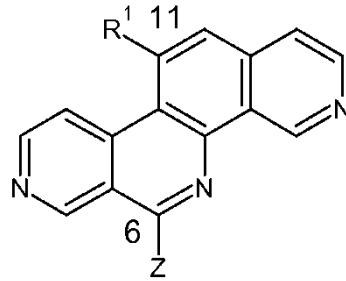
Resto en posición 11							
Resto en posición 6	NH ₂	OH	NH ₂	NH ₂	NH ₂	NH ₂	NH ₂
Líneas celulares	Crecimiento celular en porcentaje						
Leucemia							
CCRF-CEM	5,9	37,1	-	-	-	76,5	-
HL-60(TB)	-11,6	-16,1	3,1	76	70,3	78,8	102,7
MOLT-4	0,5	24,6	14,2	89,4	75,3	85,9	86,2
RPMI-8226	6,3	52,6	-	-	64,7	92,3	-
SR	0,4	10,6	3	91,8	-	41,4	75,5
K-562	-	-	14,9	99,7	84,9	-	87,6
Valor medio	0,3	21,8	8,8	89,2	73,8	75	70,4
Melanoma							
LOX IMVI	38	44,6	44,2	89,7	95,7	86,3	107,3
MALME-3M	-	50	43,9	108,6	98,2	93,1	115,4
M14	1,3	29,3	34,5	108,4	93,4	105,8	120,5
MDA-MB-435	-59,8	1,1	-39	117,6	107	17,2	99,3
SK-MEL-2	29,9	46,4	-10,5	101,4	94,1	117,2	133,1
SK-MEL-28	73,6	52,1	60,6	117	112,5	100,45	115,3
SK-MEL-5	17,2	28	-52,2	101,1	86,2	85,05	95,8
UACC-257	48,7	88,5	66	106	107,8	110,9	110
UACC-62	50,3	26,4	41,4	96,8	81,7	95,5	104,1
Valor medio	24,9	40,7	14,3	105,2	97,4	90,2	100,1
Cáncer de mama							
MCF7	27,8	25,3	19,5	91,2	83,4	81,6	88,6
MDA-MB-231/ATCC	68,2	52,7	63	106	80,6	91,5	106,9
HS-578T	20,3	51,3	-0,7	-	-	82,3	111,1
BT-549	29,7	53,5	44,7	103,5	67,8	91,6	144,3
T-47D	75,5	60,3	57,4	98,9	84,6	104,9	111,8
MDA-MB-468	-4,5	21	-22,3	103,3	87,6	48,9	104,5
Valor medio	36,2	44	30,3	100,6	80,8	83,5	111,2
Valor medio de las 60 líneas celulares	34,1	33,4	46,1	102,1	90,5	109	106,5

Tabla I: Prueba de citotoxicidad del NCI en 60 líneas celulares tumorales (c= 1 µM) con derivados de fórmulas I y II.

- 5 [0028] Los tres primeros derivados muestran claras inhibiciones del crecimiento sobre las células de los tipos tumorales seleccionados para el ejemplo, mientras que los 4 derivados restantes tienen efectos inhibidores del crecimiento de nulos a muy bajos sobre estas células. Por ello, se deduce que un resto 3-halogenofenilo en posición 11 es esencial para la acción inhibidora del crecimiento de los derivados de fenantrolina de fórmulas I y II. Ni los derivados con átomos de halógeno en posición 2 o 4 (en el ejemplo 2-bromofenilo o 4-bromofenilo), ni los derivados con otros grupos funcionales en posición 3 del anillo de fenilo, ni el anillo de fenilo no sustituido muestran efectos inhibidores del crecimiento en esta medida. La *Tabla II* muestra los resultados de estas pruebas, seleccionados para 5 derivados distintos de derivados de fenantrolina según la invención de fórmula III con diferentes restos en posición 11. Los restos en posición 11 se representan en la primera fila. La columna izquierda muestra las líneas celulares

usadas de 3 tipos tumorales seleccionados, leucemia, melanoma así como cáncer de mama. La tabla establece conclusiones sobre las acciones inhibitoras del crecimiento de los correspondientes derivados con sus diferentes restos.



5

[0029] Fórmula estructural de los compuestos ensayados en el National Cancer Institute (NCI) de los derivados de fenantrolina según la invención de fórmula III.


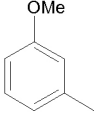
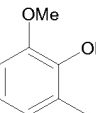
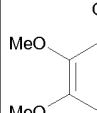

Resto en posición 11					
Líneas celulares	Crecimiento celular en porcentaje				
Leucemia					
CCRF-CEM	21,7	32,1	74,9	7,2	12,4
HL-60(TB)	18,9	26,0	118,7	-0,9	13,9
MOLT-4	2,3	11,9	90,1	-8,9	-0,9
RPMI-8226	80,7	76,2	96,8	33,5	62,7
SR	11,1	15,3	83,5	13,1	7,8
K-562	80,0	68,9	88,8	29,9	51,6
Valor medio	35,8	38,4	92,1	12,3	24,6
Melanom					
LOX IMVI	41,0	37,9	89,3	-30,4	2,3
MALME-3M	91,0	73,7	123,8	35,5	59,7
M14	74,7	59,1	94,8	9,5	37,0
MDA-MB-435	-	-	-	-	-
SK-MEL-2	141,3	103,9	117,3	65,3	91,8
SK-MEL-28	102,1	69,4	119,5	41,5	42,4
SK-MEL-5	64	51,2	86,3	2,2	20,0
UACC-257	124,5	78,0	126,3	30,9	69,8
UACC-62	79,3	45,2	99,1	-	41,0
Valor medio	89,9	64,8	95,2	22,1	45,5
Brustkrebs					
MCF7	39,8	37,1	89,9	22,8	25,0
MDA-MB-231/ATCC	112,0	77,1	90,8	-	74,9
HS-578T	83,9	64,2	90,5	-2,5	-
BT-549	59,4	61,4	95,0	8,31	16,2
T-47D	97,0	77,7	97,4	36	48,4
MDA-MB-468	98,2	53,7	81,5	-23,6	35,6
Valor medio	81,7	61,9	90,9	8,2	40,0
Valor medio de las 60 líneas celulares	69,9	55,6	98,0	16,8	39,1

Tabla II: Prueba de citotoxicidad del NCI en 60 líneas celulares tumorales (c= 1 μ M) con derivados de fórmula III.

- 5 **[0030]** La Tabla II muestra los mejores resultados respecto a una acción inhibitoria del crecimiento para el derivado con el resto trimetoxifenilo en posición 11. El derivado con solo un grupo metoxi en posición meta consigue igualmente inhibiciones del crecimiento considerables. El derivado de 11-fenilo tiene solo una baja acción, mientras que una sustitución en posición orto, por ejemplo del derivado de 2,3-dimetoxifenilo, resulta ventajosa. Por ello se

deduce que al menos debe estar presente un sustituyente en la posición meta del anillo de 11-fenilo. Por los resultados de la Tabla I, ha de esperarse que el reemplazo de metoxi por halógeno en posición meta conduzca igualmente a buenos efectos inhibidores del crecimiento. Como representante de los compuestos heteroaromáticos de 5 miembros, el derivado de 11-furilo muestra aquí buenos efectos citotóxicos.

5

[0031] Además, ha de deducirse las Tablas I y II que los derivados de fenantrolina según la invención aquí ensayados poseen selectividades por determinados tipos tumorales. La más claramente pronunciada es la acción inhibidora del crecimiento sobre células tumorales de leucemia. Además, se reconoce una cierta selectividad por células tumorales de melanoma y carcinoma de mama (cáncer de mama). Estos resultados son representativos de las 60 líneas celulares. Se han determinado además para los compuestos más efectivos las relaciones de dosis-respuesta para 5 concentraciones. La GI_{50} (inhibición del crecimiento del 50 %) describe a este respecto la concentración de sustancia de prueba que es necesaria para una inhibición del crecimiento celular del 50 %. A partir de ello se investiga el denominado "punto medio del gráfico" (MG_{MID}), que corresponde al valor medio de los valores de GI_{50} logarítmicos de un comportamiento de respuesta promedio de las 60 líneas celulares por la sustancia de prueba investigada [Boyd y Paull, Drug. Develop. Res., 34, (1995) 91-109].

$$MG_{MID} = \frac{\sum \log GI_{50}}{60}$$

[0032] Con esta magnitud, puede caracterizarse la actividad de un compuesto en el sistema de prueba usado y compararse cuantitativamente con la actividad de otros compuestos (Tabla 3). La siguiente Tabla muestra 4 derivados de fórmulas I y III con sus códigos usados, los puntos medios del gráfico investigados para las correspondientes sustancias y los valores de GI_{50} calculados a partir de ellos.

Leyendas de la Tabla 3:

Código:	MG_MID	$\Sigma GI_{50}/60$ [μM]
P4	-5,09	8,13
P5	-5,57	2,69
P5-O	-5,07	8,51
P16	-5,42	3,80
P26	-5,22	6,02
Fagaronina	-5,00	9,48

25

[0033] P4= 6-amino-11,12-dihidropirido[3,4-c][1,9]fenantrolina, P5= 6-amino-11-(3-bromofenil)-11,12-dihidropirido[3,4-c][1,9]fenantrolina, P5-O= 11-(3-bromofenil)-6-oxo-5,6,11,12-tetrahidropirido[3,4-c][1,9]fenantrolina, P16= 6-amino-11-(3-clorofenil)-11,12-dihidropirido-[3,4-c][1,9]fenantrolina, P26= 6-amino-11-(3,4-diclorofenil)-11,12-dihidropirido-[3,4-c]-[1,9]fenantrolina.

30

[0034] Adicionalmente a los compuestos según la invención, se ensayó fagaronina, un alcaloide de benzo[c]fenantridina vegetal válido como sustancia primaria para el desarrollo de derivados de benzo[c]fenantridina sintéticos (Pommier, Y. Nat. Rev. Cancer, 6, (2006), 789; Pommier, Y. Chem. Rev. 109, (2009), 2984). Ha de señalarse que todos los derivados de las fenantrolinas según la invención para los que se han determinado las curvas de dosis-respuesta presentan una mejor acción inhibidora del crecimiento que la sustancia natural fagaronina.

[0035] Por ejemplo, para 6-amino-11-(3-bromofenil)-11,12-dihidropirido[3,4-c][1,9]fenantrolina, se reproducen las curvas de dosis-respuesta en las figuras 1 a 9. Las 9 figuras distintas incluyen las distintas formas de cáncer. Se aplica respectivamente el crecimiento porcentual dependiendo de la concentración de compuesto (como \log_{10} de las concentraciones molares). Las curvas individuales de cada tipo de cáncer son distintas líneas celulares de esta forma de cáncer, que aparecen como leyendas con sus abreviaturas habituales. Las líneas horizontales en las figuras significan crecimiento porcentual +100, +50, 0, -50, -100. Crecimiento de 100 % significa, p.ej., ninguna diferencia con el crecimiento después de dos días sin adición de sustancia. Se reconoce en las curvas individuales que, al aumentar las concentraciones de sustancia, se reduce el crecimiento porcentual.

[0036] Es una ventaja especial de los derivados de fenantrolina según la invención su solubilidad en agua mejorada en comparación con las 6-aminobenzo[c]fenantridinas. En este sentido, ha de citarse ante todo la solubilidad en medios acuosos ácidos (2-20 mM en tampón fosfato a pH= 2 y todavía 0,01-0,05 mmol en tampón

fosfato a pH= 4), que es atribuible a 2 átomos de nitrógeno protonables adicionales. A pH 7,4, pudieron encontrarse para numerosos derivados solubilidades por debajo del intervalo micromolar (<1-15 μ M), la solubilidad de las 6-aminobenzo[c]fenantridinas a este valor de pH se encuentra principalmente en el intervalo nanomolar. La figura 10 muestra 4 gráficas individuales representantes de 4 sistemas tampón de fosfato con distintos valores de pH, en los que respectivamente las solubilidades de las 6-amino-11,12-dihidropirido[3,4-c][1,9]fenantrolinas según la invención se aplican al eje y, mientras que se observan en el eje x los distintos derivados con restos diferentes en posición 11 (3a: R= fenilo, 3b: R= 3-metoxifenilo, 3d: R= 2,3-dimetoxifenilo, 3e: R= 3,5-dimetoxifenilo, 3f: R= 3,4,5-trimetoxifenilo, 3g: R= 2,4,6-trimetoxifenilol, 3h: R= furilo, 3i: R= tienilo, 3j: R= 3-bromofenilo, 3k: R= 4-bromofenilo, 3l: R= 3-clorofenilo, 3m: R= 4-fluorofenilo, 3n: R= bifenilo, 3o: R= propilo).

[0037] A partir de los derivados de fenantrolina según la invención, se determinaron además los valores de logP como una medida de la lipofilia de la clase de sustancias. En este sentido, se compararon 6 6-amino-11,12-dihidropirido[3,4-c][1,9]fenantrolinas diferentes con restos diferentes en posición 11 con las correspondientes benzo[c]fenantridinas. La figura 11 muestra los valores de logP en el eje y, aplicados frente a derivados que se diferencian en los 6 restos citados en posición 11, respectivamente para ambas clases de sustancias comparadas. Además, se aplica el valor medio (MW).

[0038] Es evidente a partir de la gráfica que los valores de logP de las 6-amino-11,12-dihidropirido[3,4-c][1,9]fenantrolinas según la invención son aproximadamente un valor de 2 menores que en las correspondientes benzo[c]fenantridinas.

[0039] Esto es de enorme importancia, considerando la aplicabilidad de la clase de sustancias como fármaco y ante todo su biodisponibilidad oral. Según la "regla de cinco" de *Lipinski* (Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. Adv. Drug. Deliv. Rev. 46 (2001), 3-26), una regla empírica reconocida generalmente para la valoración de la biodisponibilidad oral de un posible fármaco, una sustancia está biodisponible oralmente cuando posee no más de 5 donantes de enlaces de puente de hidrógeno (p.ej., grupos OH o NH), no más de 10 aceptores de enlaces de puente de hidrógeno (p.ej., átomos de oxígeno o nitrógeno), una masa molecular de no más de 500 g/mol, así como un coeficiente de reparto (logP) entre octanol y agua (coeficiente de reparto de octanol-agua) de como máximo 5. Los derivados según la invención investigados se encuentran todos dentro del intervalo límite de la "regla de cinco" y son adecuados después como fármacos aplicables por vía oral, p.ej. en forma de soluciones, comprimidos, cápsulas, etc.

[0040] Las figuras muestran las curvas de dosis-respuesta de 9 tipos tumorales distintos del ensayo de 5 dosis (NCI) para 6-amino-11-(3-bromofenil)-11,12-dihidropirido[3,4-c][1,9]fenantrolina.

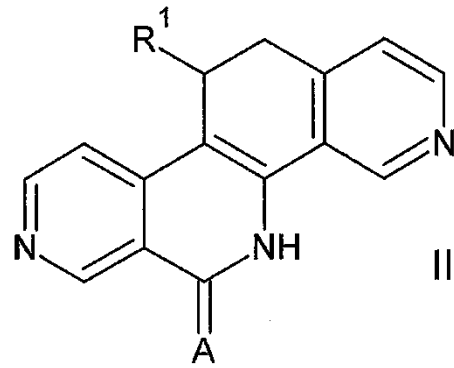
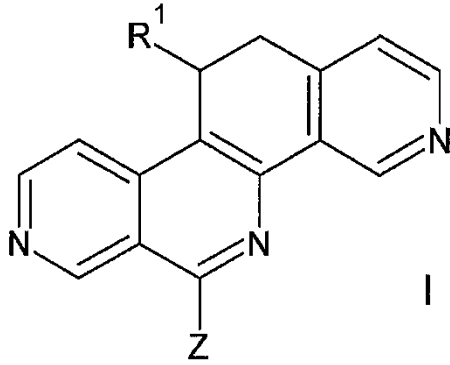
Breve descripción de las figuras

[0041]

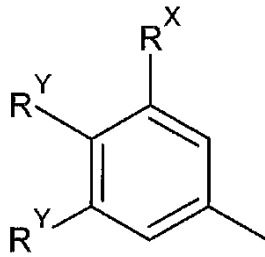
- Fig. 1: Curvas de dosis-respuesta para tumores leucémicos del ensayo de 5 dosis (NCI) para 6-amino-11-(3-bromofenil)-11,12-dihidropirido[3,4-c][1,9]fenantrolina.
 Fig. 2: Curvas de dosis-respuesta para carcinoma bronquial no microcítico del ensayo de 5 dosis (NCI) para 6-amino-11-(3-bromofenil)-11,12-dihidropirido[3,4-c][1,9]fenantrolina.
 Fig. 3: Curvas de dosis-respuesta para carcinoma de colon del ensayo de 5 dosis (NCI) para 6-amino-11-(3-bromofenil)-11,12-dihidropirido[3,4-c][1,9]fenantrolina.
 Fig. 4: Curvas de dosis-respuesta para cáncer de SNC del ensayo de 5 dosis (NCI) para 6-amino-11-(3-bromofenil)-11,12-dihidropirido[3,4-c][1,9]fenantrolina.
 Fig. 5: Curvas de dosis-respuesta para melanoma del ensayo de 5 dosis (NCI) para 6-amino-11-(3-bromofenil)-11,12-dihidropirido[3,4-c][1,9]fenantrolina.
 Fig. 6: Curvas de dosis-respuesta para carcinoma de células renales del ensayo de 5 dosis (NCI) para 6-amino-11-(3-bromofenil)-11,12-dihidropirido[3,4-c][1,9]fenantrolina.
 Fig. 7: Curvas de dosis-respuesta para carcinoma de ovario del ensayo de 5 dosis (NCI) para 6-amino-11-(3-bromofenil)-11,12-dihidropirido[3,4-c][1,9]fenantrolina.
 Fig. 8: Curvas de dosis-respuesta para carcinoma de próstata del ensayo de 5 dosis (NCI) para 6-amino-11-(3-bromofenil)-11,12-dihidropirido[3,4-c][1,9]fenantrolina.
 Fig. 9: Curvas de dosis-respuesta para carcinoma de mama del ensayo de 5 dosis (NCI) para 6-amino-11-(3-bromofenil)-11,12-dihidropirido[3,4-c][1,9]fenantrolina.
 Fig. 10: Solubilidades dependientes del pH de 6-amino-11,12-dihidropirido[3,4-c][1,9]fenantrolinas.
 Fig. 11: Valores de logP dependientes de los restos en posición 11.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general I o II

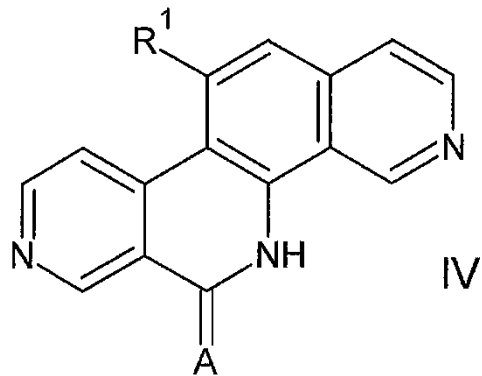
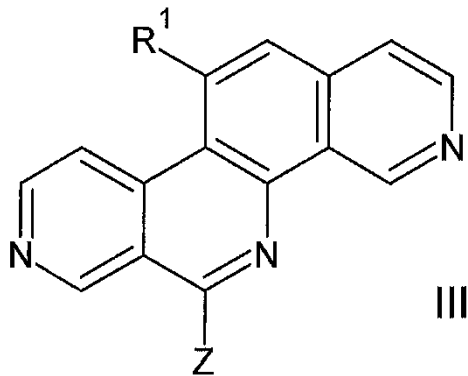


en las que R¹ es igual a un anillo de fenilo de fórmula

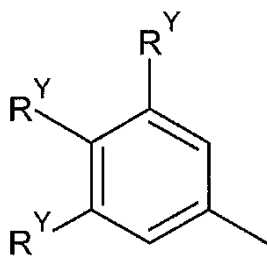


10

que porta al menos un sustituyente R^X seleccionado del grupo de Cl, Br o I en posición meta, en la que R^Y, que puede ser igual o distinto, es igual a H, OH, OMe, OEt o halógeno; así como compuesto de fórmulas generales III y IV

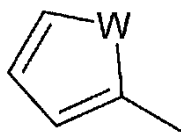


en las que R¹ es igual a un anillo de fenilo de fórmula



que porta al menos un sustituyente R^Y en posición meta, en la que R^Y , que puede ser igual o distinto, es igual a H, OH, OMe, OEt o halógeno o bien es igual a un heterociclo aromático de cinco miembros de fórmula

5



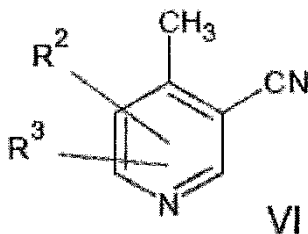
en la que W es igual a O, S o NH; y
en la que Z es igual a H, F, Cl, Br, I, NHX, OX, SX,

10 en la que X es igual a H, un grupo dimetilaminoalquilo, dietilaminoalquilo, ω -(1,3-diazol-1-il)alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, tioalquilo, alquiltioalquilo,
en los que alquilo es igual a metilo, etilo o propilo
y en la que A es igual a O o S,
así como sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

15

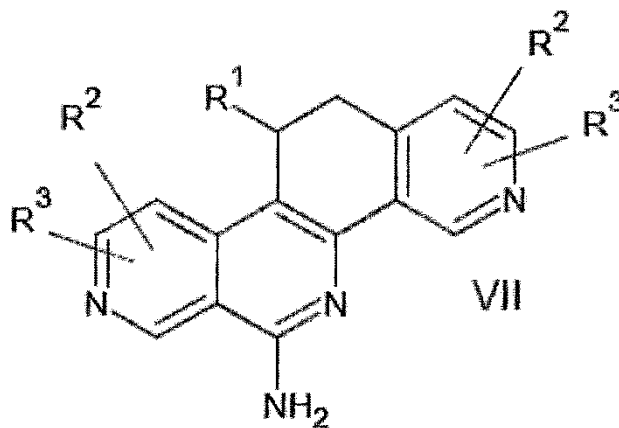
2. Procedimiento para la preparación de un compuesto según la reivindicación 1, que comprende al menos las siguientes etapas:

(i) Reacción de aldehídos sustituidos de fórmula general R^1 -CHO (V) con 4-metilpiridin-3-carbonitrilos sustituidos de fórmula general



en disolventes dipolares apróticos en presencia de bases hasta un compuesto de fórmula general

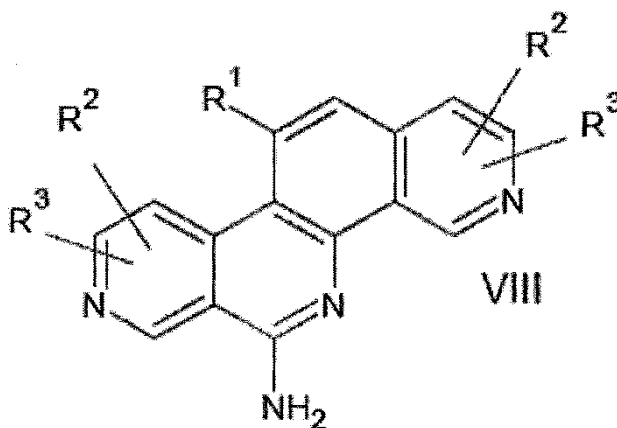
25



(ii) Aislamiento de los productos y derivatización en posición 6 por inserción de los restos R^4 hasta derivados con sustitución A o Z en posición 6, según las fórmulas I a IV, en la que R^1 es un H, un resto hidrocarburo alifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido una o varias veces, un resto carbocíclico aromático o heterocíclico, sustituido una o varias veces y R^2 y R^3 pueden ser iguales o distintos y son un H, resto alquiloxi, resto alquilenoxi, átomo de halógeno o un grupo nitro, y

R^4 es un H, un grupo monoamino, alquilamino, dialquilamino, (dialquil)aminoalquilamina, alquilo, alcoxi, (dialquil)aminoalquiloxi, hidroxil, hidroxialquilamino, hidroxialquiloxi, tiol, (dialquil)aminoalquiltio, tioalquilo, alquiltioalquilo o un átomo de halógeno.

3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que entre ambas etapas (i) y (ii) puede introducirse opcionalmente la etapa de procedimiento
15 (i.a.) deshidratación y aislamiento de los productos así resultantes de fórmula general



4. Procedimiento según la reivindicación 2 o 2, en el que el disolvente dipolar aprótico es preferiblemente una amida como dimetilformamida, dimetilacetamida, dietilacetamida, trisamida del ácido hexametilfosfórico o una urea como tetrametilurea, 1,3-dimetiltetrahidropirimidin-2-ona y 1,3-dimetilimidazolidonona o un dimetilsulfóxido, y en el que la base es un hidruro alcalino o alcalinotérreo como hidruro de sodio, amiduro alcalino como amiduro de sodio, metilacetamiduro de sodio, alcoholato alcalino, alcalinotérreo o de aluminio como *terc*-butilato de potasio, metilato de sodio, etilato de sodio o etilato de aluminio.

25

5. Compuesto según la reivindicación 1 para uso como medicamento.

6. Compuesto según la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo compuesto por enfermedades microbianas, fungicidas, víricas y/o inflamatorias.

30

7. Compuesto según la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de cáncer.

8. Compuesto según la reivindicación 7, en el que el cáncer se selecciona de un grupo compuesto por leucemia, melanoma o carcinoma de mama.

35

9. Composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto según una de las reivindicaciones 1 o 5 a 8 en combinación con un excipiente adecuado.

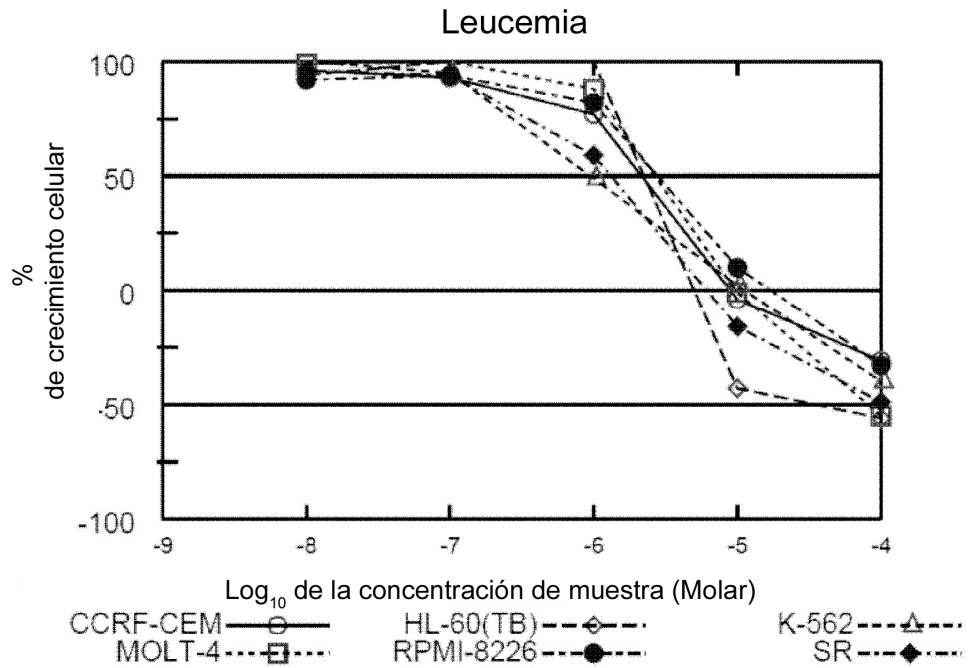


Fig. 1

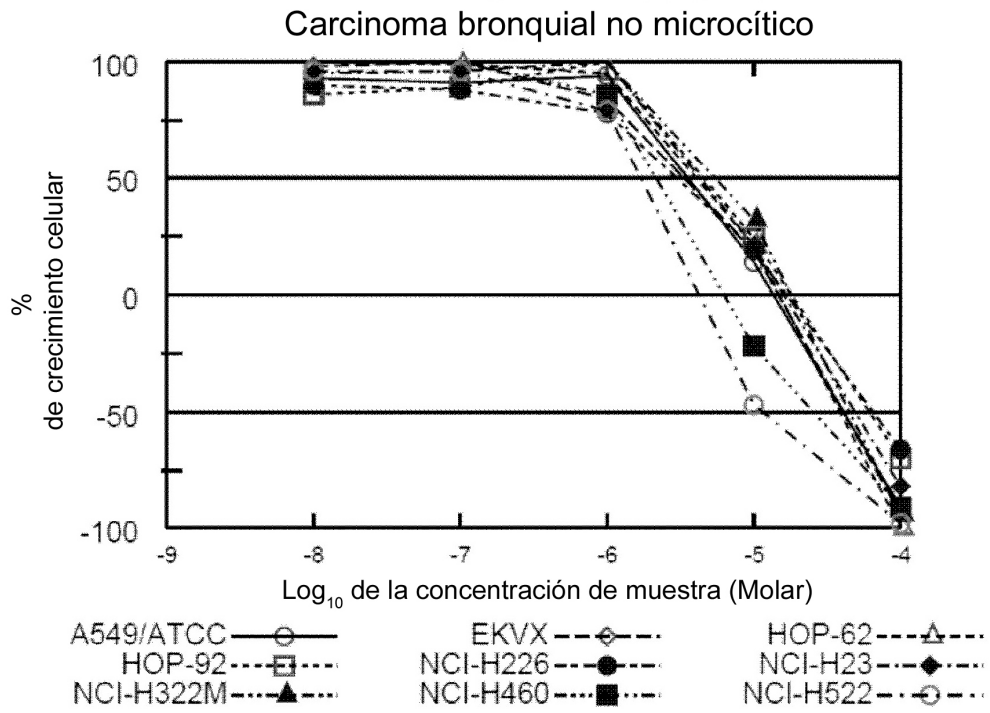


Fig. 2

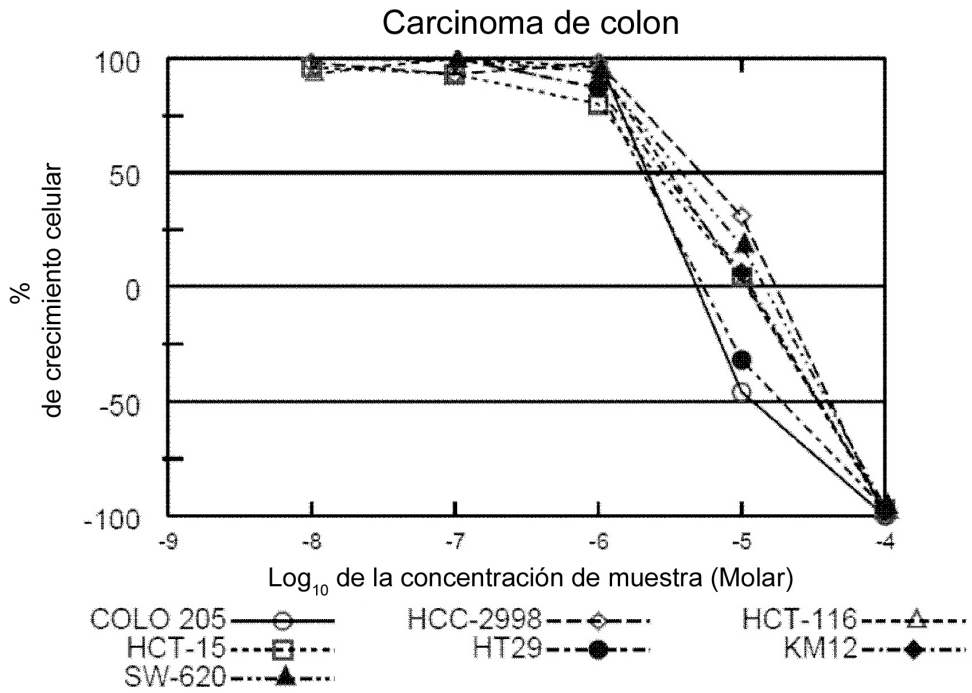


Fig. 3

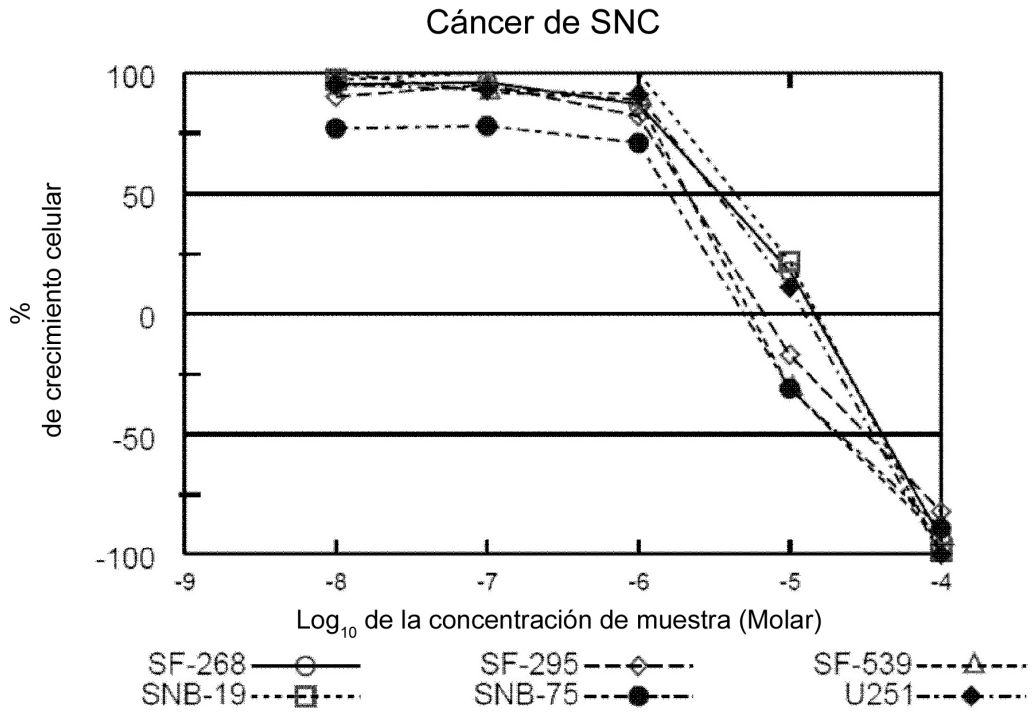


Fig. 4

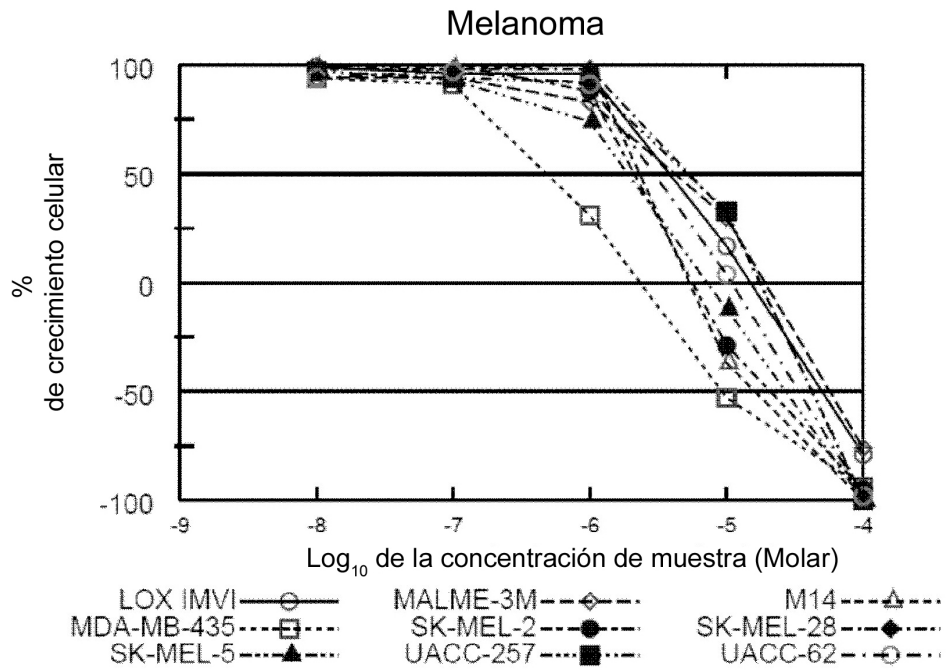


Fig. 5

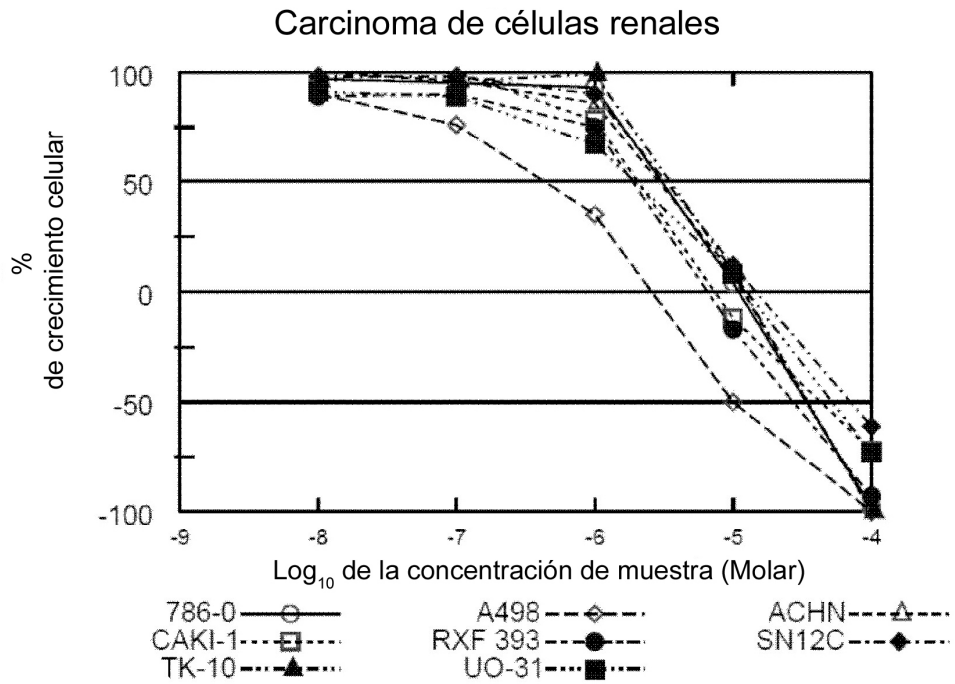


Fig. 6

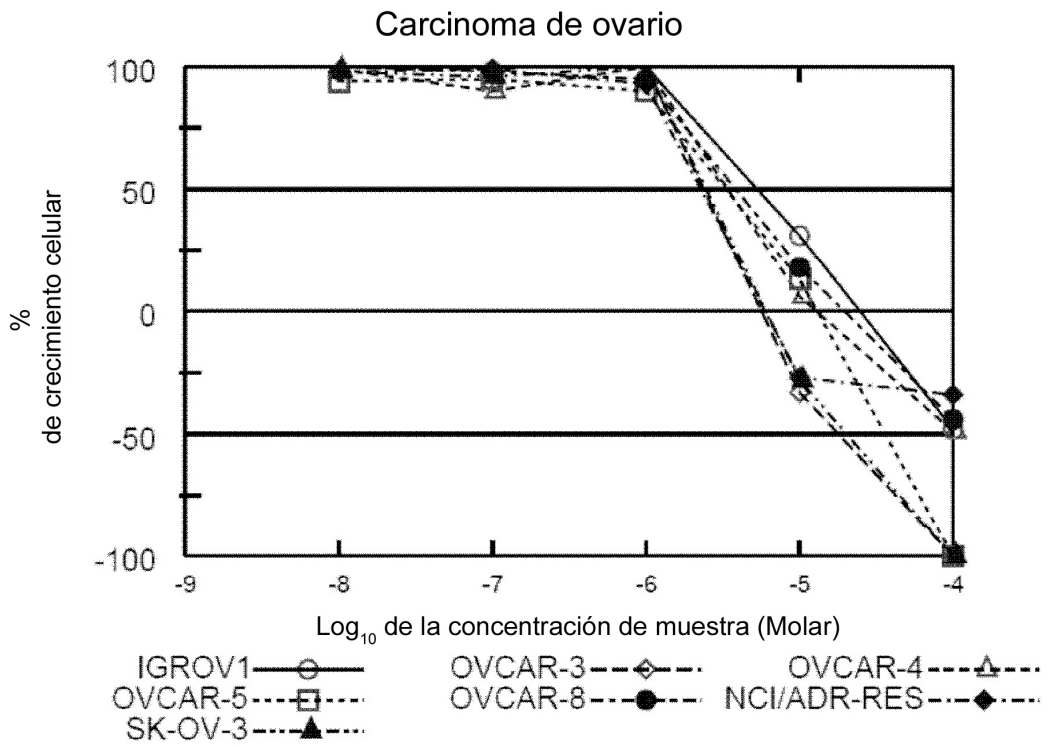


Fig. 7

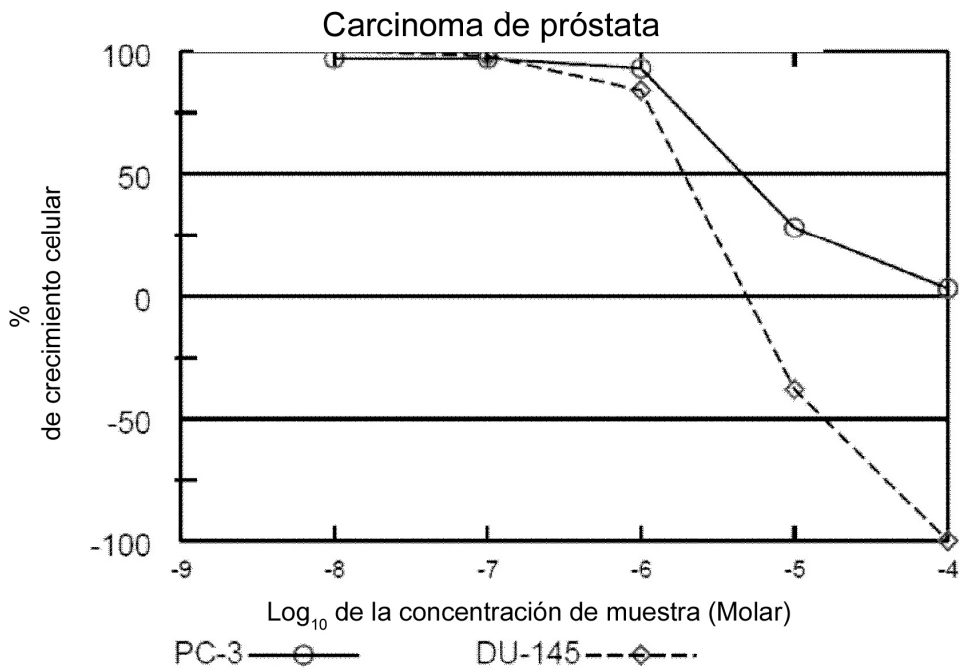


Fig. 8

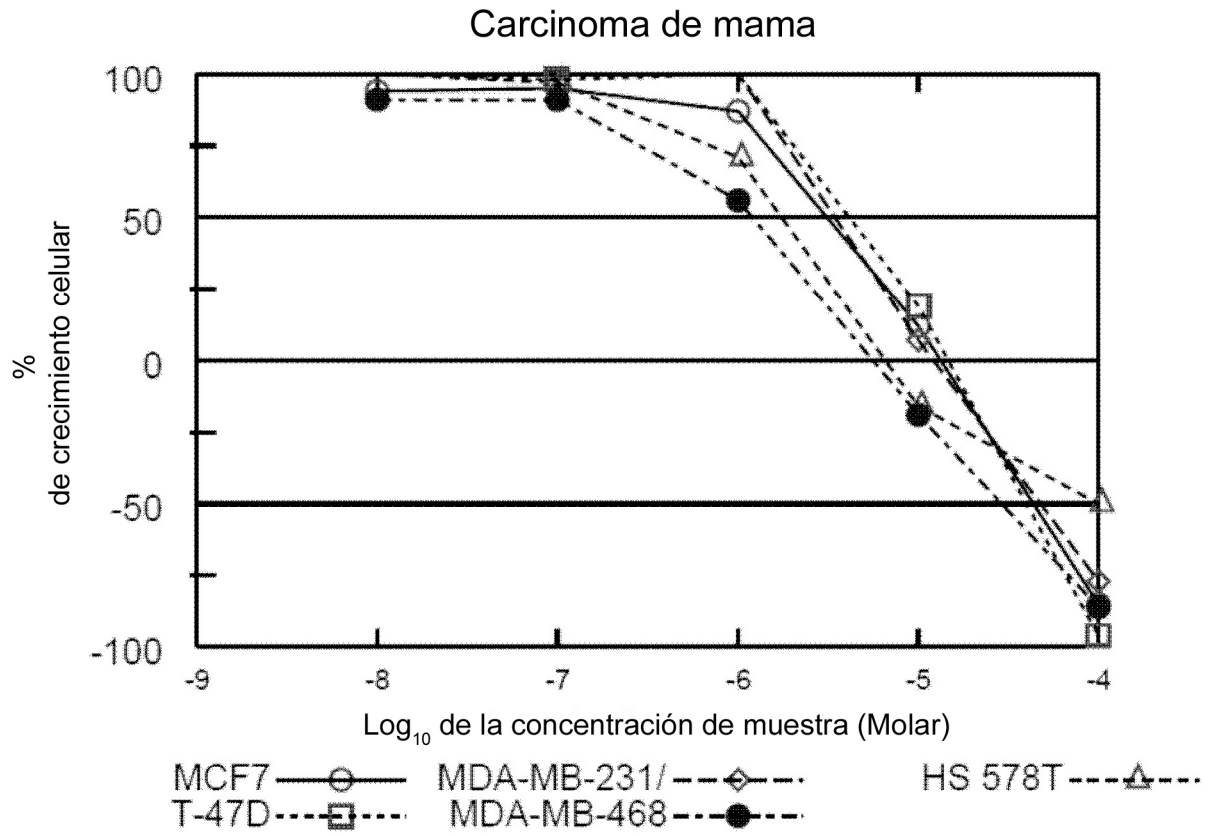
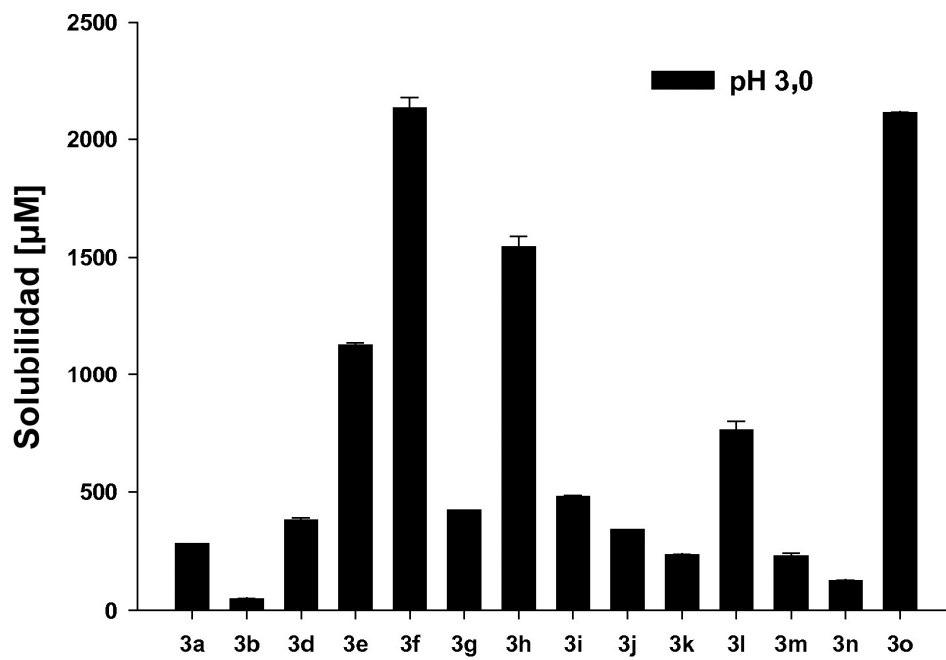
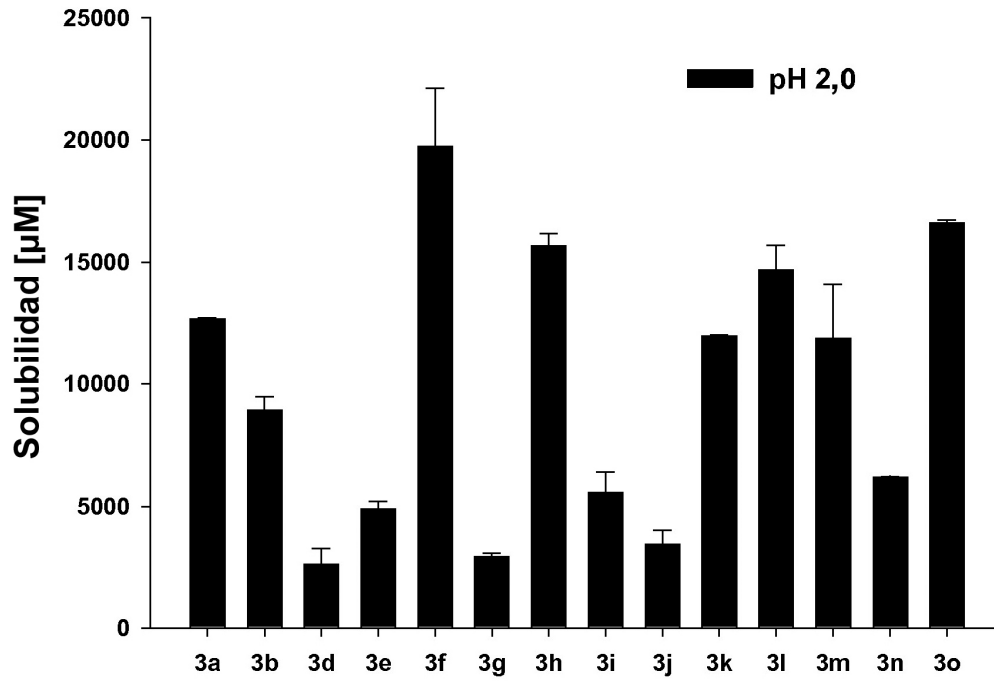


Fig. 9



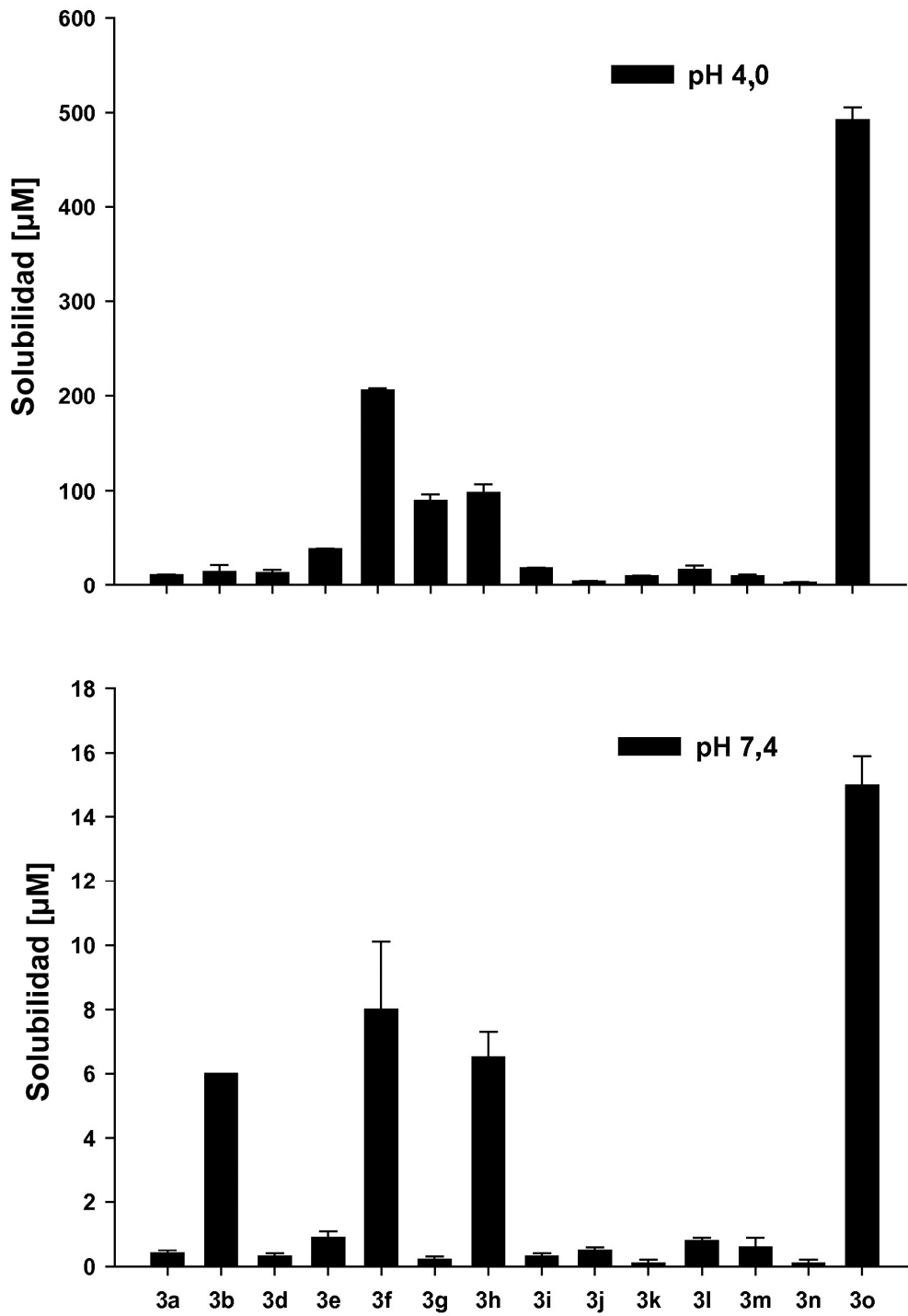


Fig. 10 cont.

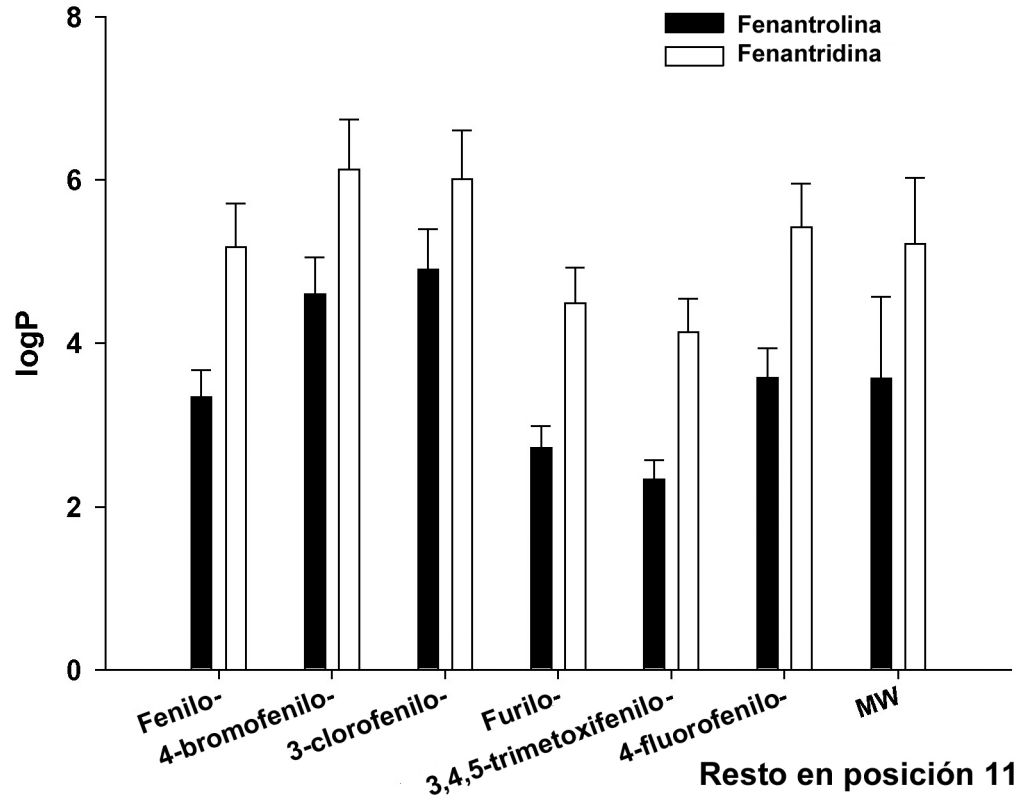


Fig. 11