

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 411 804**

21 Número de solicitud: 201131955

51 Int. Cl.:

**C07D 495/04** (2006.01)

**C07D 487/04** (2006.01)

**C07D 493/02** (2006.01)

**A61K 31/343** (2006.01)

**A61K 31/407** (2006.01)

**A61K 31/34** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**02.12.2011**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**08.07.2013**

71 Solicitantes:

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA (80.0%)  
CAMPUS PLZ. SAN FRANCISCO (EDIF.  
INTERFACULTADES) C/ PEDRO CERBUNA, Nº 12  
50009 ZARAGOZA ES y  
UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA  
(20.0%)**

72 Inventor/es:

**SANCHO SANZ, Javier;  
LÓPEZ RODRÍGUEZ, Laura Catalina;  
CARRODEGUAS VILLAR, José Alberto y  
VENTURA ZAMORA, Salvador**

74 Agente/Representante:

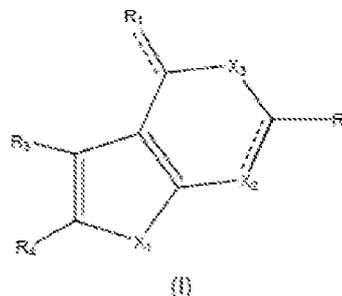
**PONS ARIÑO, Ángel**

54 Título: **COMPUESTOS INHIBIDORES DE LA AGREGACIÓN DEL PÉPTIDO BETA AMILOIDE.**

57 Resumen:

Compuestos inhibidores de la agregación del péptido beta amiloide.

La presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y, en particular se refiere a una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto y a su uso para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

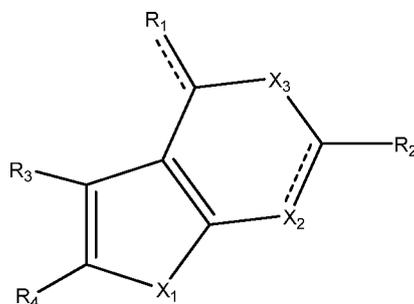


ES 2 411 804 A1

**DESCRIPCIÓN**

Compuestos inhibidores de la agregación del péptido beta amiloide

La presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I):



(I)

5

para la elaboración de un medicamento, más preferiblemente para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y, además se refiere a una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto.

10

**ESTADO DE LA TÉCNICA**

La enfermedad de Alzheimer (AD) es la causa más común de declive progresivo de la función cognitiva en ancianos. Se caracteriza por la presencia de numerosas placas seniles y ovillos neurofibrilares, y se ve acompañada por pérdida de neuronas colinérgicas. Las placas seniles neurofibrilares están compuestas por péptidos beta amiloides (A $\beta$ ), fragmentos peptídicos de 40–42 residuos de una proteína precursora (APP) codificada en el cromosoma 21. Se ha demostrado que el péptido A $\beta$  y fragmentos del mismo son tóxicos *in vitro* e *in vivo*, lo que indica un papel importante de A $\beta$  en la patogénesis de AD.

La naturaleza precisa de la forma tóxica de A $\beta$  no ha sido establecida por completo pero, recientemente, la toxicidad se ha relacionado con formas tempranas de agregados peptídicos llamadas ADDLs (ligandos difundibles derivados de A $\beta$ ), protofibrillas u oligómeros solubles (Walsh D.M., Selkoe D.J., Protein Pept Lett, 2004. 11(3): p. 213-28).

Las dianas principales para intervención terapéutica en la cascada A $\beta$  se clasifican en: (i) Inhibición de la producción de A $\beta$ , (ii) Inhibición de la agregación de A $\beta$  y de la formación de fibras (iii) Inhibición de la respuesta inflamatoria causada por el depósito de A $\beta$

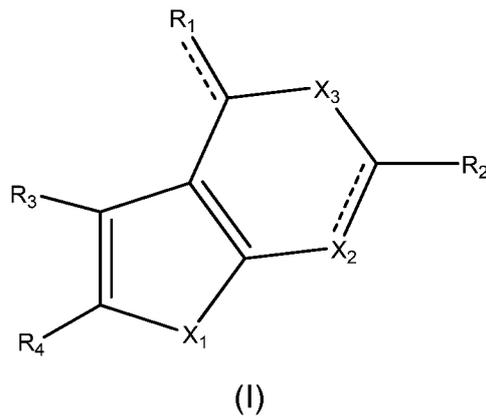
(Grundman y Thal., *Neurol Clin*, 2000. 18(4): p. 807-28). La inhibición de formación de fibras y, mejor aún, de agregación de A $\beta$  es de interés terapéutico en el tratamiento de AD (Findeis y Molineaux., *Methods Enzymol*, 1999. 309: p. 476-88) porque los agregados de bajo peso molecular de A $\beta$  son extremadamente tóxicos para neuronas (Pike *et al.*, *J Neurosci*, 1993. 13(4): p. 1676-87). Aunque se ha hecho mucho esfuerzo para desarrollar agentes terapéuticos tales como inmunoterapia (Thatte., *Curr Opin Investig Drugs*, 2001. 2(5): p. 663-7) así como compuestos que rompan láminas  $\beta$  (Findeis y Molineaux., *Methods Enzymol*, 1999. 309: p. 476-88), la terapia específica disponible para combatir AD está limitada a la basada en la mejora de la función colinérgica y el efecto clínico no es suficiente (Grundman y Thal., *Neurol Clin*, 2000. 18(4): p. 807-28).

Por tanto, la necesidad de intervención terapéutica es imperiosa. La utilidad de los compuestos que reducen la agregación de A $\beta$  o su neurotoxicidad *in vitro* se ve a menudo comprometida por su toxicidad *in vivo*. Los tratamientos de los síntomas de AD incluyen el uso de inhibidores de acetilcolinesterasa (AChE). Los disponibles clínicamente para tratar AD suave o moderado son galantamina, donepecil-hidrocloruro y rivastigmina (Matharu *et al.*, *J Neurol Sci*, 2009. 280(1-2): p. 49-58).

### DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona unos compuestos que son útiles para la elaboración de un medicamento y más preferiblemente para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Por tanto, un primer aspecto de la presente invención se refiere al uso del compuesto de fórmula general (I) para la elaboración de un medicamento (a partir de ahora compuesto de la invención):



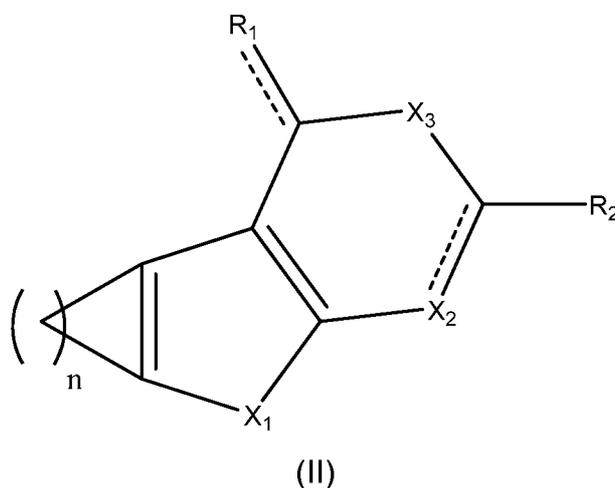
donde:

- 5  $X_1$ ,  $X_2$  y  $X_3$  se seleccionan, de manera independiente, de la lista que comprende -S-, -O- y -NH-;
- $R_1$  se selecciona de la lista que comprende =O, -OH y -O-alquilo ( $C_1$ - $C_5$ );
- $R_2$  es un grupo alquilo ( $C_1$ - $C_5$ ); preferiblemente alquilo ( $C_1$ - $C_3$ ) y más preferiblemente un grupo metilo;
- 10  $R_3$  y  $R_4$  son, de manera independiente, hidrógeno, un grupo alquilo ( $C_1$ - $C_5$ ) o se unen formando un cicloalquilo; con la condición de que cuando son hidrógeno o un grupo alquilo, al menos uno de ellos sea un grupo alquilo; y
- representa un enlace doble o simple; cuando ----- es un doble enlace en el anillo de 6 miembros,  $X_2$  es -N-.
- 15
- El término "alquilo" se refiere, en la presente invención, a cadenas hidrocarbonadas, lineales o ramificadas, que tienen de 1 a 5 átomos de carbono, y que se unen al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, *n*-pentilo, etc., preferiblemente el grupo alquilo tiene de 1 a 3
- 20 átomos de carbono y más preferiblemente es un grupo metilo. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como arilo, halógeno, (denominándose haloalquilo), hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, carbonilo, ciano, acilo, alcoxicarbonilo, amino, nitro, mercapto o tioalquilo. Preferiblemente el grupo alquilo no esta sustituido.

25

Por "cicloalquilo" se refiere a una cadena carbocíclica saturada, que tiene de 3 a 12 átomos de carbono, pudiendo ser monocíclico o bicíclico, en este último caso los anillos pueden estar separados o condensados. Preferiblemente el cicloalquilo es un monocíclico y más preferiblemente tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Un ejemplo, no limitante, sería el ciclohexilo o adamantilo. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes tales como alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, carbonilo, ciano, acilo, amino o nitro.

En una realización preferida,  $R_3$  y  $R_4$  se unen formando un cicloalquilo, más preferiblemente el cicloalquilo es monocíclico y más preferiblemente tiene entre 3 y 6 átomos de carbono, dando lugar al compuesto de fórmula general (II):

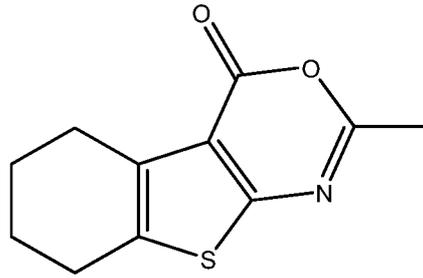


donde:  $n$  tiene un valor de entre 1 a 4 y  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $R_1$  y  $R_2$  están descritos anteriormente. Más preferiblemente el cicloalquilo es un ciclohexano (es decir, cuando  $n$  es 4).

En otra realización preferida,  $X_1$  es S. Más preferiblemente ----- representa un doble enlace en al menos una de sus posiciones y más preferiblemente aún en ambas posiciones y, en este último caso,  $X_2$  es N y  $R_1$  es =O

En otra realización preferida,  $X_3$  es O.

En una realización más preferida el compuesto de la invención es el 2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1]benzotieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-ona, de fórmula:



Los compuestos de la invención pueden presentarse en forma de sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o estereoisómeros.

5

El término "sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o estereoisómeros" se refiere a cualquier sal farmacéutica, éster, solvato o cualquier otro compuesto que, siendo administrado a un receptor, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto descrito en el presente documento. Sin embargo se observará que las sales farmacéuticamente inaceptables están también en el ámbito de la invención ya que estas últimas pueden ser útiles en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables. La preparación de sales, estereoisómeros y derivados pueden ser llevadas a cabo por medio de métodos conocidos en la materia.

10

15 La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula (I) junto con un transportador farmacéutico aceptable, adyuvante o vehículo para la administración a un paciente. Dicha composición se pueden utilizar junto con otros fármacos adicionales para proporcionar una terapia de combinación. Dichos fármacos adicionales pueden formar parte de la misma composición farmacéutica o, alternativamente, ser provistos en una forma de una composición separada para su administración simultánea o no, con la composición farmacéutica que comprende un compuesto de de la invención. Por tanto, la composición farmacéutica de la invención puede comprender además otro principio activo.

20

25 Por tanto, otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención, además de al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los “vehículos farmacéuticamente aceptables” que pueden ser utilizados en dichas composiciones son los vehículos conocidos por los técnicos en la materia y utilizados habitualmente en la elaboración de composiciones terapéuticas.

- 5 Las formas farmacéuticas adecuadas para la administración oral incluyen cualquier composición sólida (tabletas, pastillas, cápsulas, formas granuladas, etc.) o líquida (soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, etc.) y pueden contener excipientes convencionales conocidos en la materia.
- 10 Los compuestos descritos en esta invención, sus sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros y/o solvatos, así como las composiciones farmacéuticas que los contienen, pueden ser administrados de forma oral o parenteral. La administración parenteral se puede llevar a cabo por vía de administración intramuscular, intraarterial, intravenosa, intradérmica, subcutánea, intratecal o intraósea pero sin limitarse únicamente
- 15 a estos tipos de vías de administración parenteral. La administración puede ser también sublingual, nasal, intracatecal, bronquial, linfática, rectal, transdérmica o inhalada.

A lo largo de la presente descripción, el término “tratamiento” se refiere a eliminar, reducir o disminuir la causa o efectos de la enfermedad. Para los propósitos de esta invención,

20 tratamiento incluye, aunque sin quedar limitados a los mismos, aliviar, disminuir o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad; reducir el grado de enfermedad, estabilizar (es decir, no empeorar) el estado de la enfermedad, retrasar o ralentizar la progresión de la enfermedad, aliviar o mejorar el estado de la enfermedad y remitir (ya sea total o parcial).

25 Los autores de la presente invención han demostrado en los ejemplos el compuesto de la invención, en concreto el compuesto 2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1]benzotieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-ona (compuesto 1) inhibe fuertemente la agregación del péptido A $\beta$  humano, por lo que una de sus aplicaciones es el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

30 Por tanto, otro aspecto de la presente invención se refiere al uso del compuesto de fórmula general (I) para la inhibición de la agregación del péptido A $\beta$ , preferiblemente del

péptido A $\beta$  humano, y aún más preferiblemente para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y figuras se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

10

### BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

**Fig. 1.** Muestra la fluorescencia de tioflavina asociada a la agregación del péptido en presencia y ausencia del compuesto 1. u.a. es unidades arbitrarias.

15

**Fig. 2.** Representa el incremento de dispersión de luz en solución asociado a agregación del péptido en presencia del compuesto 1.

20

**Fig. 3.** Muestra las imágenes por microscopía electrónica de la formación de fibras amiloides en distintas condiciones: control negativo: en ausencia de péptido A $\beta$ , control positivo: péptido A $\beta$  (17-40) a concentración 50  $\mu$ M, compuesto 1: péptido A $\beta$  (17-40) a concentración 50  $\mu$ M + compuesto 1 a una concentración 100  $\mu$ M.

25

**Fig. 4.** Muestra la viabilidad celular de células humanas de neuroblastoma y células HeLa mediante un ensayo con XTT. MCC es concentración mínima citotóxica.

30

**Fig. 5.** Muestra la supervivencia celular en levadura relacionada con la inhibición de la agregación del péptido A $\beta$  (1-42). Las barras se refieren a ensayos equivalentes realizados en presencia de 10  $\mu$ M (columna negra) y 20  $\mu$ M (columna blanca) de MTX (metotrexato), el inhibidor de la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR).

## EJEMPLOS

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores. En todos los ejemplos se ha utilizado el compuesto 2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1]benzotieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-ona (en adelante llamado compuesto 1), disponible comercialmente (Maybridge, Thermo Fisher Scientific). Como se demuestra en los ejemplos, el compuesto 1 inhibe fuertemente la agregación del péptido A $\beta$  humano. Se han realizado tres ensayos secuenciales *in vitro* que cuantifican el grado de agregación del péptido A $\beta$  (fragmento 17-40).

10

### Ejemplo 1

El primer ensayo se llevó a cabo como está descrito en LeVine, Protein Sci, 1993. 2(3): p. 404-10. Este ensayo monitoriza la fluorescencia de tioflavina asociada a la agregación del péptido A $\beta$  (fragmento 17-40) y compara la agregación de dicho péptido que tiene lugar en ausencia y en presencia del compuesto 1 (Fig. 1). El compuesto 1 se adquirió liofilizado y fue resuspendido en DMSO 100% a una concentración stock 4 mM y posteriormente diluido en PBS hasta una concentración final 100  $\mu$ M.

20 Como muestra la figura 1, el compuesto 1 disminuye la fluorescencia de tioflavina y por tanto la agregación del péptido A $\beta$ .

### Ejemplo 2

25 El segundo ensayo monitoriza el incremento de dispersión de luz en solución asociado a agregación del péptido A $\beta$  (fragmento 17-40) en presencia del compuesto 1 (Fig. 2). La presencia del compuesto 1 impide la formación de las fibras amiloides.

El péptido A $\beta$ 17-40 se resuspendió en una solución de NH<sub>4</sub>OH al 0,02% hasta obtener una solución stock 500  $\mu$ M, posteriormente fue centrifugado a 10.000 r.p.m. durante 30 minutos a 4° C, y diluido en una solución de tampón fosfato (PBS) hasta una concentración final 50  $\mu$ M. A la solución del péptido A $\beta$ 17-40 fue adicionado el compuesto

1 a una concentración final 100  $\mu$ M, el cual previamente había sido resuspendido en DMSO 100% (concentración stock del compuesto 1 de 20 mM).

5 El valor de absorbancia a 360 nM, fue analizado cada 30 minutos durante 8 horas y comparado con el control negativo, el cual es una muestra de  $\text{NH}_4\text{OH}$  al 0,002%, DMSO 0,5% y PBS, y el control positivo, el cual es una muestra del péptido  $\text{A}\beta_{17-40}$  50  $\mu$ M en PBS y DMSO 0,5%.

10 El ensayo se llevo a cabo utilizando un espectrofotómetro Varian Cary 100 Bio, y cubetas de cuarzo Hellma 104QS de 10 mm de paso de luz. Este ensayo permite cuantificar y confirmar el efecto inhibitor de la formación de fibras amiloides que presenta el compuesto 1, ya que en una muestra donde ocurre el proceso de agregación (control positivo), los valores de absorbancia incrementan proporcionalmente a la formación de agregados amiloides en el tiempo.

15

### Ejemplo 3

20 El tercer ensayo permite visualizar directamente la formación de fibras amiloides (o la ausencia de formación en presencia del compuesto 1) por microscopía electrónica (Fig. 3). Como muestra la figura 3, el compuesto 1 redujo significativamente la formación de fibras amiloides.

25 Como control negativo se empleó  $\text{NH}_4\text{OH}$  al 0,002%, DMSO 0,5% y PBS. Como control positivo se empleó el péptido  $\text{A}\beta$  (17-40) 50  $\mu$ M, PBS y DMSO 0,5%. El péptido  $\text{A}\beta$  inicialmente se resuspendió en una solución de  $\text{NH}_4\text{OH}$  0,02% a una concentración inicial 500  $\mu$ M, centrifugado a 10.000 r.p.m. durante 30 minutos a 4° C y posteriormente diluido en solución PBS hasta obtener una concentración 50  $\mu$ M, el cual fue incubado durante 24 horas a 37° C en presencia del compuesto 1, el cual estaba a una concentración final 100  $\mu$ M (y que había sido previamente resuspendido en DMSO 100%, solución stock 20 mM).

30

Para la observación de las muestras (control positivo, control negativo y péptido  $\text{A}\beta$  incubado con el compuesto 1), se realizó el siguiente procedimiento: sobre una rejilla de

cobre se adicionaron 10 µl de la muestra, que se dejó reposar 5 minutos, se retiró el exceso de muestra con ayuda de una tira de papel Watman, se adicionaron 10 µl del colorante Acetato de Uranilo, el cual se dejó actuar durante 1 minuto. Posteriormente, se retiró el exceso de colorante y las rejillas se dejaron secando a 37° C para su posterior observación en un microscopio electrónico HITACHI H-7000 a 75 kV.

#### Ejemplo 4

La toxicidad del compuesto 1 hacia células humanas de neuroblastoma SH-SY5Y y células HeLa se determinó por ensayo con el compuesto XTT. El compuesto 1 muestra una toxicidad razonablemente baja a juzgar por su Concentración Mínima Citotóxica (MCC) (Fig. 4).

Las células se cultivaron en DMEM con rojo fenol, suplementado con 100 U/ml de penicilina, 100 µg /ml de estreptomicina y 10% de suero bovino fetal.

El cultivo se mantuvo a 37° C en una atmósfera de 5% de CO<sub>2</sub>. Las células fueron cultivadas en frascos de cultivo de 25 ml y subcultivadas cada 3 días. Para evaluar la toxicidad del compuesto 1 en células HeLa, las células fueron cultivadas en placas de 96 pocillos. Se sembraron 3 x 10<sup>4</sup> células por pocillo en 100 µl de medio durante 24 horas. Posteriormente, las células fueron incubadas con el compuesto 1 a diferentes concentraciones, como muestra la figura 4.

A las 24 horas de incubación con el compuesto 1, la viabilidad celular fue determinada utilizando el compuesto 2,3-bis(2-metoxi-4-nitro-5-sulfofenil)-5-[(fenil-amino)carbonil]- 2H-hidróxido de tetrazolio (XTT) (Cell Proliferation Kit II, Roche), siguiendo las instrucciones del fabricante. Después del periodo de incubación de 24 horas, el medio de cultivo es remplazado por medio DMEM sin rojo fenol y 50 µl del reactivo XTT se añaden a cada pocillo. Las placas de cultivo se incuban nuevamente durante 4 horas a 37° C a una atmosfera de 5% de CO<sub>2</sub>. Posteriormente, la densidad óptica fue leída a 450 nm, con una longitud de onda de referencia de 650 nm, usando un lector de placas. Los valores obtenidos con controles no tratados se consideraron como 100% de viabilidad. La concentración mínima citotóxica (MCC) fue calculada por ajuste de los valores de

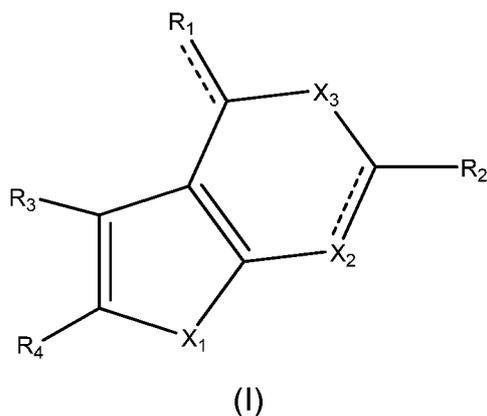
viabilidad a cada concentración del compuesto evaluada, utilizando una función dosis-respuesta con una pendiente variable, utilizando el software Origin Pro ® 8 (Northampton, USA).

## 5 Ejemplo 5

La capacidad del compuesto 1 de inhibir la agregación del péptido A $\beta$  (1-42) expresado en células de levadura ha sido determinada usando un ensayo que relaciona supervivencia celular con inhibición de la agregación de A $\beta$  como se describe en Morell, et al., Mol. BioSyst., 2011, 7, 1121-1128. El compuesto 1 aumenta la supervivencia de las células de levadura *Saccharomyces Cerevisiae*, de manera dosis dependiente, inhibiendo la agregación intracelular del péptido A $\beta$  (1-42) (Fig. 5).

## REIVINDICACIONES

1. Uso del compuesto de fórmula general (I):



5

donde:

$X_1$ ,  $X_2$  y  $X_3$  se seleccionan, de manera independiente, de la lista que comprende -S-, -O- y -NH-;

10  $R_1$  se selecciona de la lista que comprende =O, -OH y -O-alquilo ( $C_1-C_5$ );

$R_2$  es un grupo alquilo ( $C_1-C_5$ );

$R_3$  y  $R_4$  son, de manera independiente, hidrógeno, un grupo alquilo ( $C_1-C_5$ ) o se unen formando un cicloalquilo; con la condición de que cuando son hidrógeno o un grupo alquilo, al menos uno de ellos sea un grupo alquilo; y

15 ----- representa un enlace doble o simple,

para la elaboración de un medicamento.

2. Uso según la reivindicación 1, donde  $R_3$  y  $R_4$  se unen formando un cicloalquilo.

20

3. Uso según la reivindicación anterior, donde el cicloalquilo es un ciclohexano.

4. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde  $X_1$  es S.

25 5. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde ----- representa un doble enlace.

6. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde X<sub>2</sub> es N.

7. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde X<sub>3</sub> es O.

5

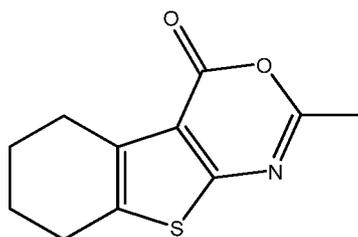
8. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde R1 es =O.

9. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde R2 es un grupo alquilo (C1-C3).

10

10. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde R2 es metilo.

11. Uso según la reivindicación 1, donde dicho compuesto es:



15

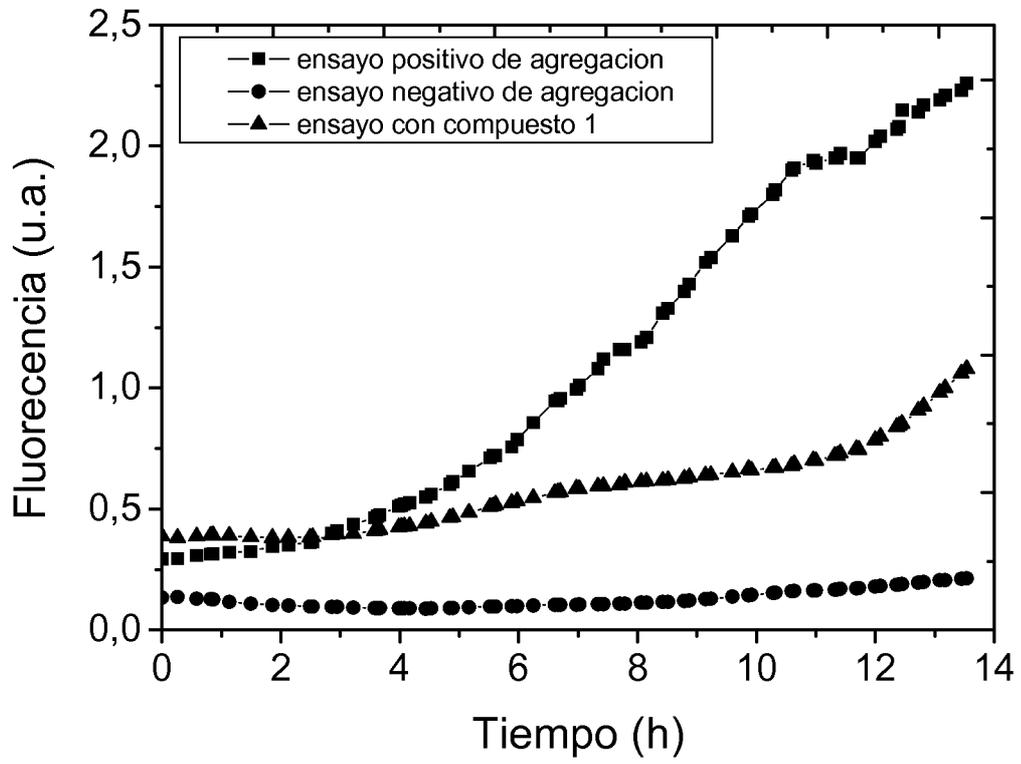
12. Uso del compuesto de fórmula general (I) según se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

20

13. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I) según se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

25

14. Composición farmacéutica según la reivindicación anterior, donde además comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.



5

Fig. 1

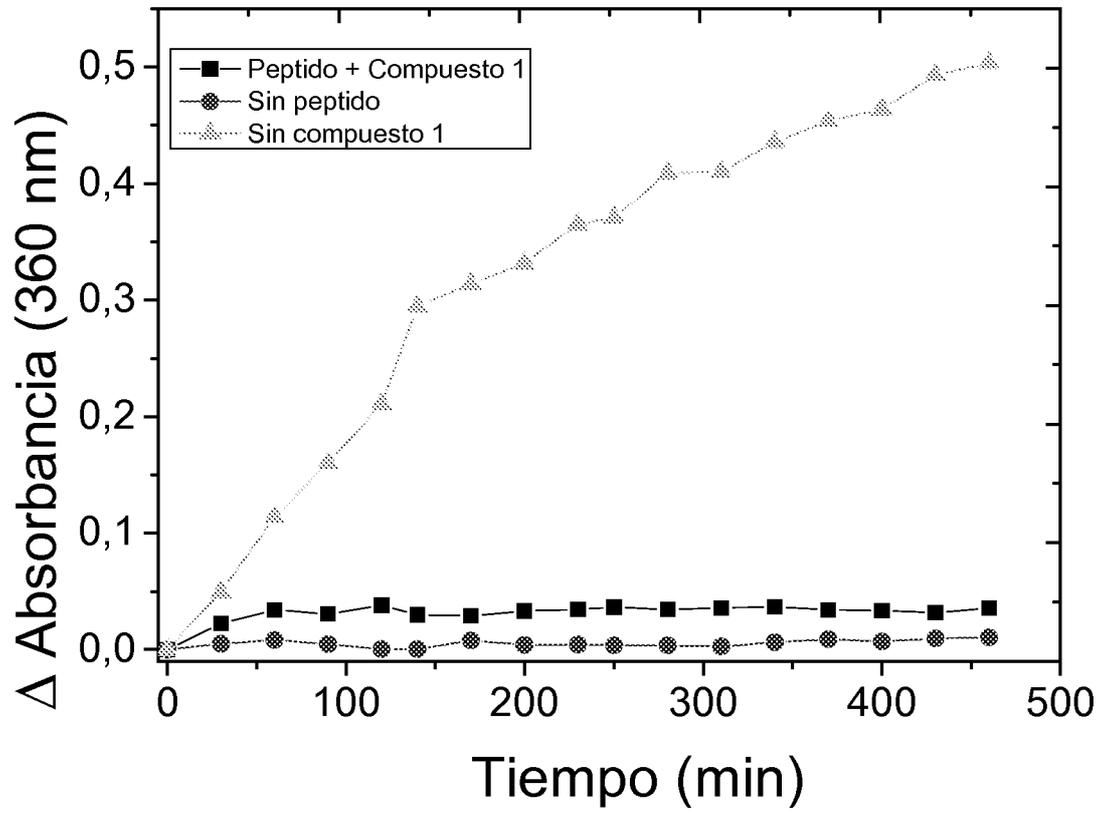
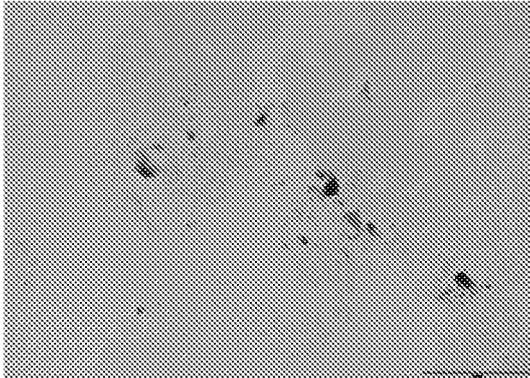


Fig. 2

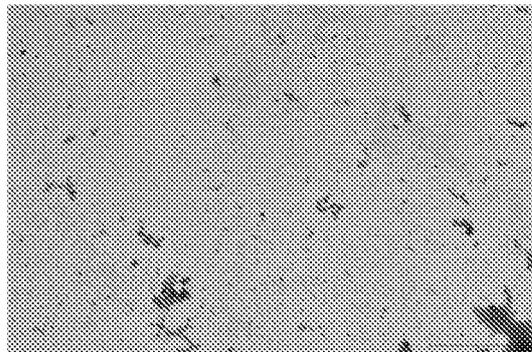
**Control negativo de agregación**



**Control positivo de agregación**



**Compuesto 1**



**Fig. 3**

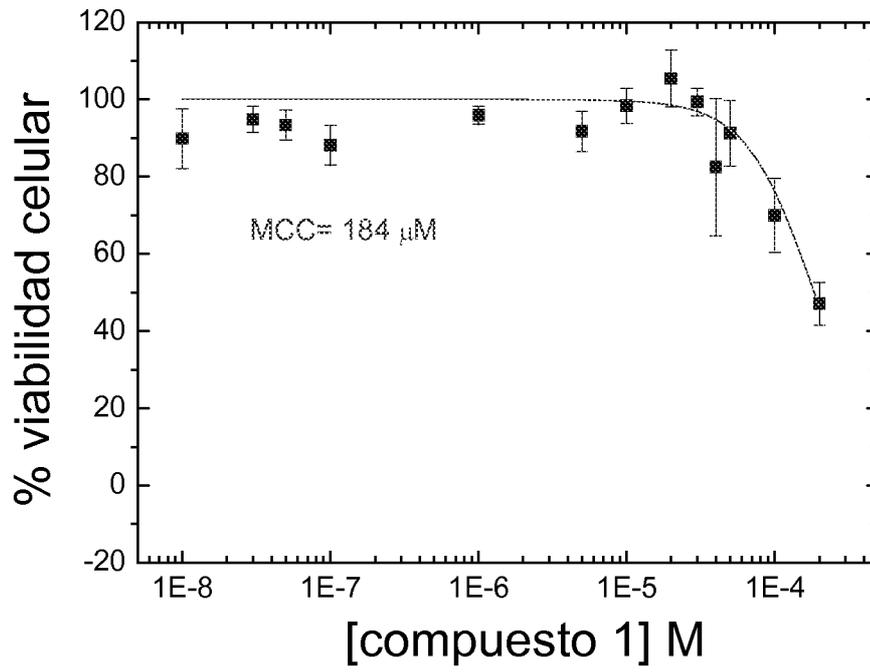


Fig. 4

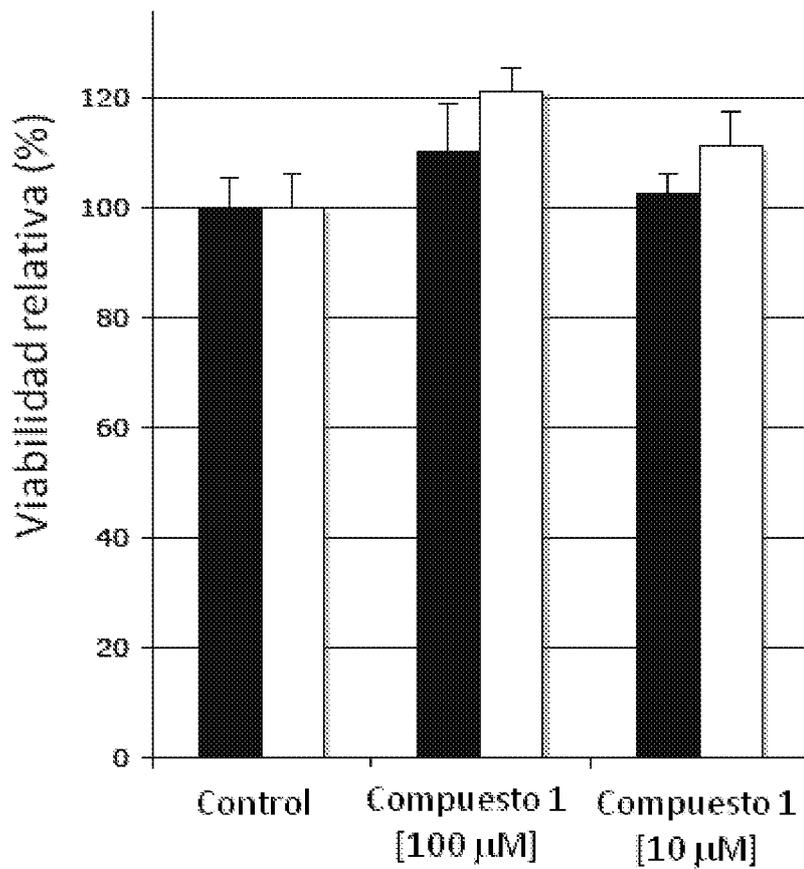


Fig. 5



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

21 N.º solicitud: 201131955

22 Fecha de presentación de la solicitud: 02.12.2011

32 Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

51 Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	56 Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	WO 2004044157 A2 (ICONIX PHARMACEUTICALS, INC.) 06.06.2002, página 5, línea 27 – página 6, línea 5; página 21, tabla 1, compuesto ICX56244215; página 1, líneas 4-6; página 5, líneas 2-10; página 12, línea 12 – página 13, línea 13.	1,2,4-6,8,9,13,14
X	PERRISSIN, M. et al. "Thiéo[2,3-d]pyrimidones-4: synthèse, structure et propriétés pharmacologiques." European Journal of Medicinal Chemistry: Chimica Therapeutica 1984, Volumen 19, Número 5, páginas 420-424. Ver página 420, resumen; página 421, esquema 1; página 422, resultados.	1-6,8-10,13,14
X	EL-GAZZAR, A.-R.B.A. et al. "Synthesis and biological evaluation of thieno[2,3-d]pyrimidine Derivatives for anti-inflammatory, analgesic and ulcerogenic activity". Acta Pharmaceutica 2007, Volumen 57, páginas 395-411. Ver página 395, resumen; página 400, párrafos 2 y 3; página 408, esquema 3, compuesto 5b.	1,4-6,8-10,13,14
X	SHISHOO, C.J. et al. "Design, Synthesis and Antihistaminic (H <sub>1</sub> ) Activity of Some Condensed 2-(Substituted)arylaminoethyl-pyrimidin-4(3H)-ones. Arzeinmittel-Forschung/Drug Research 2001, Volumen 51, Número 1, páginas 221-231. Ver página 221, resumen; página 225, tabla 2.	1-6,8,9
A	PRASAD, M.R. et al. "A facile route for the synthesis of thienopyrimidines". Journal of Chemical Research (Synopses) 2002, Volumen 1, páginas 5-6. Ver página 5, esquema 1, compuesto 2a.	1-14
A	US 20070275984 A1 (IMOGAI, H.J. et al.) 29.11.2007, párrafo [0001]; párrafo [0017], fórmula I; párrafo [0011], esquema 5, fórmula g18.	1-14

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  
29.04.2013

Examinador  
G. Esteban García

Página  
1/5

## CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**C07D495/04** (2006.01)

**C07D487/04** (2006.01)

**C07D493/02** (2006.01)

**A61K31/343** (2006.01)

**A61K31/407** (2006.01)

**A61K31/34** (2006.01)

**A61P25/28** (2006.01)

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

C07D, A61K, A61P

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

EPODOC,WPI,REGISTRY,HCAPLUS,MEDLINE,BIOSIS,XPESP,NPL,EMBASE,CHEMSPIDER,PUBMED

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 29.04.2013

#### Declaración

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 7,11,12	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1-6,10,13,14	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones 7,11,12	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1-6,10,13,14	<b>NO</b>

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

#### Base de la Opinión.-

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

**1. Documentos considerados.-**

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

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2004044157 A2 (ICONIX PHARMACEUTICALS, INC.)	06.06.2002
D02	PERRISSIN, M. et al. European Journal of Medicinal Chemistry: Chimica Therapeutica 1984, Vol. 19, Nº 5, pp. 420-424.	1984
D03	EL-GAZZAR, A.-R.B.A. et al. Acta Pharmaceutica 2007, Vol. 57, pp. 395-411.	2007
D04	SHISHOO, C.J. et al. Arzeinmittel-Forschung/Drug Research 2001, Vol. 51, Nº 1, pp. 221-231.	2001

**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**

El objeto de la invención es el uso de un compuesto de fórmula general (I) para la elaboración de un medicamento y una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto de fórmula general (I).

El documento D01 divulga una serie de compuestos derivados de tieno[2,3-*d*]-pirimidinas de fórmula 2, que solapa con la fórmula general (I) de la invención cuando en ésta R<sub>1</sub> es O, X<sub>1</sub> es S, X<sub>2</sub> y X<sub>3</sub> son N, y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se unen formando un cicloalquilo (ver página 5, línea 27-página 26, línea 5), y que tienen aplicación como moduladores de la actividad de la enzima PARP (poli [ADP-ribosa] polimerasa). El documento divulga algunos compuestos concretos, entre los que se encuentra el compuesto **ICX56244215** (ver página 21, tabla 1), que se incluye dentro de la fórmula general (I) de la invención (R<sub>2</sub> es etilo, y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se unen formando un cicloalquilo), así como las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y su uso para tratar enfermedades asociadas a la modulación de dichas enzimas (ver página 1, líneas 4-6; página 5, líneas 2-10; página 12, línea 12-página 13, línea 13).

En consecuencia, se considera que el objeto de la reivindicaciones **1, 2, 4-6, 8, 9, 13 y 14** no presenta novedad según lo divulgado en el documento D01 (Artículo 6.1 de la Ley de Patentes).

El documento D02 divulga compuestos de fórmula 2 derivados de tieno[2,3-*d*]-pirimidinas, cuya fórmula genera solapa con la fórmula general (I) de la invención cuando en ésta R<sub>1</sub> es O, X<sub>1</sub> es S, X<sub>2</sub> y X<sub>3</sub> son N, y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se unen formando un cicloalquilo (ver página 421, esquema 1) y que se han ensayado para diversas aplicaciones farmacológicas (ver página 420, resumen). En el documento se recogen compuestos concretos, como los compuestos **8c-11c**, que se incluyen dentro de la fórmula general (I) de la invención (R<sub>2</sub> es metilo, y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se unen formando un grupo ciclohexilo o cicloheptilo), de los cuales **8c** posee actividad analgésica (ver página 422, columna 2, párrafo 3.).

En consecuencia, se considera que el objeto de la reivindicaciones **1-6, 8-10, 13 y 14** no presenta novedad según lo divulgado en el documento D02 (Artículo 6.1 de la Ley de Patentes).

El documento D03 divulga una serie de tieno[2,3-*d*]-pirimidinas que presentan actividad anti-inflamatoria y analgésica (ver página 395, resumen; página 400, párrafos 2 y 3). Entre los compuestos concretos divulgados se hallan el compuesto **5b** (6-isopropil-2-metil-5-(2-oxo-propil)-3H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ona) que se incluyen dentro de la fórmula general (I) de la invención (X<sub>1</sub> es S, X<sub>2</sub> y X<sub>3</sub> son N, R<sub>1</sub> es O, R<sub>2</sub> es CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> es -CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>, y R<sub>4</sub> es isopropilo) (ver página 408, esquema 3)

Por lo tanto, se considera que el objeto de la reivindicaciones **1, 4-6, 8-10, 13 y 14** no presenta novedad según lo divulgado en el documento D03 (Artículo 6.1 de la Ley de Patentes).

El documento D04 divulga una serie de compuestos derivados de 2-arilaminoetilpirimidin-4(3*H*)-onas que presentan actividad antagonista del receptor H<sub>1</sub> y por tanto tienen potencial actividad antihistamínica (ver página 221, resumen). El documento divulga las 2-etil-5,6,7,8-tetrahidrobenzo(b)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-onas **5a-5l** (ver página 225, tabla 2), en las que X<sub>1</sub> es S, X<sub>2</sub> y X<sub>3</sub> son N, R<sub>1</sub> es O, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se unen formando un grupo ciclohexilo, y R<sub>2</sub> es un grupo diferentemente sustituido.

En consecuencia, se considera que el objeto de la reivindicaciones **1-6, 8, 9** no presenta novedad según lo divulgado en el documento D04 (Artículo 6.1 de la Ley de Patentes).

Sin embargo, no se ha encontrado en el estado de la técnica divulgación ni sugerencia alguna que pudiera dirigir al experto en la materia hacia la invención recogida en las reivindicaciones **7**, relativa al uso de un compuesto en el que  $X_3$  es O; **11**, que se refiere al uso de 2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1]benzotieno[2,3-d][1,3]oxazin-4-ona); y **12**, que se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Por tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones **7**, **11** y **12** reúne los requisitos de novedad y actividad inventiva exigidos en los Artículos 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes.