

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 365 414**

21 Número de solicitud: 201030415

51 Int. Cl.:
C07D 473/40 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación: **22.03.2010**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **04.10.2011**

Fecha de la concesión: **03.09.2012**

45 Fecha de anuncio de la concesión: **13.09.2012**

45 Fecha de publicación del folleto de la patente:
13.09.2012

73 Titular/es:
**SERVICIO ANDALUZ DE SALUD
AVDA. DE LA CONSTITUCIÓN 18
41001 SEVILLA, ES;
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES
CIENTÍFICAS (CSIC);
UNIVERSIDAD DE GRANADA;
UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA y
UNIVERSIDAD DE JAÉN**

72 Inventor/es:
**MARCHAL CORRALES, JUAN ANTONIO;
ARANEGA JIMÉNEZ, ANTONIA;
CONEJO GARCIA, ANA;
GARCIA CHAVES, MARIA ANGEL;
CRUZ LOPEZ, OLGA;
BOULAIZ, HOURIA;
RODRIGUEZ SERRANO, FERNANDO;
CATIVIELA MARIN, CARLOS;
PERAN QUESADA, MACARENA;
JIMENEZ SANZ, ANA ISABEL;
GARCIA RUIZ, JUAN MANUEL;
CHOQUESILLO-LAZARTE, DUANE y
CAMPOS ROSA, JOAQUIN MARIA**

74 Agente/Representante:
Pons Ariño, Ángel

54 Título: **ENANTIÓMEROS DE DERIVADOS BENZOHETEROEPINICOS Y SU USO COMO AGENTES
ANTICANCERÍGENOS.**

57 Resumen:

Enantiómeros de derivados benzoheteroepínicos y su uso como agentes anticancerígenos.

Enantiómeros de compuestos benzoheteroepínicos, más concretamente (R)-9-[1-(p-nitrobencénsulfonil)-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-il]-2,6-dicloro-9H-purina y (S)-9-[1-(p-nitrobencénsulfonil)-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-il]-2,6-dicloro-9H-purina. La invención también se refiere al uso como medicamentos, más preferiblemente para el tratamiento de diversos tipos de neoplasias.

ES 2 365 414 B1

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

DESCRIPCIÓN

Enantiómeros de derivados benzoheteroepínicos y su uso como agentes anticancerígenos.

5 La presente invención se refiere a enantiómeros de derivados benzoheteroepínicos y a su uso como medicamentos. Por tanto, la presente invención se englobaría en el campo de la medicina.

Estado de la técnica

10 En los últimos años se han realizado importantes esfuerzos no sólo en cuanto al conocimiento de los mecanismos moleculares responsables de la progresión tumoral, sino también en la predicción del desarrollo de la enfermedad y en la identificación de posibles dianas moleculares para la terapia. Con el auge de la bioinformática y la biología molecular, se han desarrollado nuevas técnicas que permiten analizar las modificaciones globales del genoma y del proteoma de las células tumorales. La detección mediante estas técnicas de las modificaciones génicas y proteicas inducidas por nuevos fármacos antitumorales, permiten caracterizar las dianas potenciales de estos compuestos y el conocimiento más certero de cuál es el mecanismo de acción de los mismos. La profundización en los mecanismos de regulación de estos eventos apoya el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas basadas en el diseño racional de nuevos agentes antitumorales selectivos frente a sus dianas moleculares.

20 El conocimiento de las rutas moleculares que estimulan la proliferación celular en los tumores ha conducido a las identificaciones tanto del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR, en inglés) como del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF, en inglés) como componentes clave que están implicados en la regulación de la proliferación tumoral y de la angiogénesis, respectivamente. La inhibición doble de las rutas de señalización molecular, tales como la del EGFR como la del VEGF, puede solucionar el problema de la resistencia a fármacos (MDR, en inglés) y fomentar la sinergia (Naumov *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, **2009**, *15*, 3484-3494). Hay un total de una decena de publicaciones científicas que afrontan la problemática de la inhibición doble de EGFR y de VEGF, y todas se concentran en el período 2004-2010, lo que apoya el carácter innovador de esta aproximación terapéutica. Los fármacos utilizados son estructuras derivadas de 4-anilinoquinazolininas, tales como el gefitinib y erlotinib, y anticuerpos monoclonales tal como el trastuzumab, utilizados solos o en combinación con otros fármacos.

35 Por otro lado, numerosos medicamentos empleados en clínica se administran en forma de racémicos, que es una mezcla al 50:50 de los dos enantiómeros. Sin embargo, para esta doble actividad sinérgica en cáncer únicamente se han utilizado dos fármacos enantioméricamente puros: a) el (-)-gospol, que es un polifenol derivado de la planta del algodón (género *Gossypium*, familia *Malvaceae*) (Mohammad *et al.*, *Pancreas*, **2005**, *31*, 317-324); y b) AEE788, producto sintético preparado por Novartis (Sasaki *et al.*, *Neoplasia*, **2007**, *9*, 1066-1077). Este derivado AEE788 presenta la estructura básica de 7H-pirrol[2,3-d]pirimidina, que puede considerarse un bioisostero de la unidad de quinazolina, presente en las moléculas anteriormente comentadas, gefitinib y erlotinib.

40 Por otro lado, en la solicitud de patente internacional WO2010/018268 se describen mezclas racémicas y sus usos en el tratamiento de cáncer; en concreto se describe la (RS)-9-[1-(p-nitrobencensulfonil)-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]-2,6-dicloro-9H-purina.

45 Por tanto, existe la necesidad de encontrar compuestos eficaces y con gran capacidad de inhibir tanto EGFR como VEGF.

Descripción de la invención

50 La presente invención se desarrolla a partir de unos compuestos racémicos descritos en la solicitud de patente internacional WO2010/018268, y entre ellos (RS)-9-[1-(p-nitrobencensulfonil)-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]-2,6-dicloro-9H-purina (ACG-812bF3). La presente invención proporciona los dos enantiómeros de este nuevo prototipo tetracíclico, con inhibición doble del EGFR y del VEGF, con producción de un elevado nivel de apoptosis en células tumorales y además, sin manifestación de toxicidad aguda ni crónica.

55 Mediante los estudios realizados por los inventores, se establecen las dianas moleculares y rutas de señalización específicas de actuación de los compuestos (RS)-9-[1-(p-nitrobencensulfonil)-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]-2,6-dicloro-9H-purina (ACG-812bF3), y de sus enantiómeros (E1 y E2) sobre diversos tipos de cánceres.

60 Además, los inventores consiguen la resolución del racémico (RS)-9-[1-(p-nitrobencensulfonil)-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]-2,6-dicloro-9H-purina (ACG-812bF3) en sus dos enantiómeros (R) (E1) y el (S) (E2) como se muestra en el ejemplo 1 de la presente invención.

Y mediante los ensayos descritos en la presente invención, se:

65 - demuestra la baja o nula toxicidad *in vitro* e *in vivo* respectivamente de dichos compuestos sobre células normales no tumorales (ver ejemplo 7), y

- establecen nuevos y potentes compuestos inhibidores de tirosín quinastas que están sobreexpresadas en la mayoría de los cánceres (ver ejemplos 2 y 3) y que están relacionadas con la proliferación, la migración y la angiogénesis tumoral.

5

También, en los estudios realizados por los inventores se describe la actividad de los compuestos objeto de la invención para inducir la parada en la síntesis de proteínas a través de la fosforilación del factor de traducción eIF2 α e inducir apoptosis en ausencia de p53 funcional.

10

En suma, los inventores han podido demostrar que, sorprendentemente, los enantiómeros (*R*)-9-[1-(*p*-nitrobenzensulfonil)-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]-2,6-dicloro-9*H*-purina y (*S*)-9-[1-(*p*-nitrobenzensulfonil)-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]-2,6-dicloro-9*H*-purina, aislados o en cualquiera de sus mezclas no racémicas, son agentes antitumorales significativamente más potentes que la mezcla racémica de dichos enantiómeros (ejemplo 2, tablas 1 y 2).

15

Por tanto, un primer aspecto de la presente invención se refiere a las formas (*R*)-9-[1-(*p*-nitrobenzensulfonil)-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]-2,6-dicloro-9*H*-purina, (*S*)-9-[1-(*p*-nitrobenzensulfonil)-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]-2,6-dicloro-9*H*-purina y cualquiera de sus mezclas no racémicas (a partir de ahora compuestos de la invención).

20

Por "mezclas no racémicas" se entiende en la presente invención a mezclas de los dos enantiómeros (*R* y *S*) en una proporción diferente al 50:50, por ejemplo pero sin limitarse a 51:49, 55:45, 75:25, 90:10, 95:5 ó 99:1.

25

En otra realización preferida el compuesto es de fórmula (*S*)-9-[1-(*p*-nitrobenzensulfonil)-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]-2,6-dicloro-9*H*-purina.

En una realización preferida, el compuesto es de fórmula (*R*)-9-[1-(*p*-nitrobenzensulfonil)-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]-2,6-dicloro-9*H*-purina.

30

Por compuestos de la invención, también nos referimos a sus sales, preferiblemente aceptables farmacéuticamente o de forma sustancialmente pura. Por sal farmacéuticamente aceptable se entiende, entre otras cosas, compuestos que tengan un nivel de pureza aceptable farmacéuticamente exceptuando aditivos farmacéuticos normalmente considerados como tales como diluyentes, vehículos y que no incluyan material que se considere tóxico en niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para los fármacos son preferiblemente entre un 50% y más preferiblemente un 70% y aún más preferentemente el 90%. En una realización preferente de la presente invención el nivel de pureza está alrededor del 95% de pureza respecto al compuesto de la invención o sus sales.

35

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención se pueden preparar mediante uno o más de estos procedimientos:

40

(i) hacer reaccionar el compuesto de la invención con el ácido deseado

(ii) convertir una sal del compuesto de la invención en otro, mediante reacción con un ácido apropiado o mediante una columna de intercambio iónica adecuada.

45

Las dos reacciones se llevan a cabo típicamente en solución. La sal puede precipitar en solución y se puede recoger mediante filtración o se pueden recuperar soluciones del compuesto de la invención y el ácido o base deseado, según sea apropiado. La sal puede precipitar de una solución y recogerse mediante filtración o se puede recuperar mediante evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal puede variar entre completamente ionizado a casi no ionizado.

50

Sal por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de las bases libres, que no son indeseables ni biológicamente ni de otra manera, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como, pero sin limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como, pero sin limitación, ácido acético, ácido dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido benzensulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido canfónico, ácido canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido etansulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido fumárico, ácido lactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido ácido glicerosulfónico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido pirolutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebáico, ácido esterárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiocianico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico, y similares.

65

“Sal por adición de bases farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los ácidos libres, que no son indeseables ni biológicamente ni de otra manera. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o de una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero sin limitación, sales de sodio, de potasio, de litio, de amonio, de calcio, de magnesio, de hierro, de zinc, de cobre, de manganeso, de aluminio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero sin limitación, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, tales como amoníaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-metilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procalna, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzatina, etilendiamina, glucosalina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares.

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Opcionalmente dicha composición farmacéutica puede comprender otro principio activo. Además del requerimiento de la eficacia terapéutica, que puede necesitar el uso de agentes terapéuticos, además de los compuestos de la invención, pueden existir razones fundamentales adicionales que obligan o recomiendan en gran medida el uso de una combinación de un compuesto de la invención y otro agente terapéutico, tal y como en el tratamiento de enfermedades o afecciones que directa o indirectamente modulan la función de la sustancia.

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.

Las formulaciones farmacéuticas pueden contener uno o más excipientes y/o sustancias transportadoras. Además dichas formulaciones pueden contener otros ingredientes activos con propiedades anticancerígenas. Los excipientes, sustancias transportadoras y sustancias auxiliares tienen que ser farmacéuticamente y farmacológicamente tolerables, de modo que puedan ser combinados con otros componentes de la formulación o preparación y no ejerzan efectos adversos en el organismo tratado. Las composiciones farmacéuticas o formulaciones incluyen aquellas que son adecuadas para la administración oral o parenteral (incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular o intravenosa), aunque la mejor vía de administración depende del estado del paciente. Las formulaciones pueden ser en forma de dosis sencillas. Las formulaciones se preparan de acuerdo con métodos conocidos en el campo de la farmacología. Las cantidades de sustancias activas para administrarse pueden variar en función de las particularidades de la terapia.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos de la invención, para su uso como medicamento o composición farmacéutica, y preferiblemente un medicamento o composición farmacéutica que se utilice para el tratamiento de patologías o enfermedades provocadas por procesos neoplásicos, inflamatorios, autoinmunes e infecciones virales, bacterianas y parasitarias. Más concretamente, la invención se refiere a los compuestos para su uso como medicamentos para el tratamiento de cáncer. Más preferiblemente el cáncer de mama, colorrectal, melanoma, pulmón, páncreas y síndromes mieloproliferativos.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento de pacientes afectados por cáncer mediante el uso de los compuestos de la invención. Los efectos anticancerosos de un método de tratamiento de la presente invención incluyen, pero no se limitan, a los efectos antitumorales, la velocidad de respuesta, al tiempo de progresión de la enfermedad y al índice de supervivencia. Los efectos antitumorales de un método de tratamiento de la presente invención incluyen, pero no se limitan, a la inhibición del crecimiento tumoral, retraso en el crecimiento tumoral, regresión del tumor, contracción del tumor, aumento del tiempo para el crecimiento de nuevo del tumor al cesar el tratamiento, y enlentecimiento de la progresión de la enfermedad. Se espera que cuando un método de tratamiento de la presente invención se administre a un animal, preferiblemente mamífero, y más preferiblemente humano, con necesidad de tratamiento anticanceroso, el método de tratamiento producirá un efecto medido, por ejemplo por una o varias de las siguientes características: la extensión del efecto antitumoral, la velocidad de respuesta, el tiempo de la progresión de la enfermedad y el índice de supervivencia. Los efectos anticancerosos incluyen el tratamiento profiláctico.

Este tratamiento consiste en la administración a los individuos afectados por estas enfermedades de cantidades terapéuticamente efectivas de un compuesto de la invención, o una composición farmacéutica que lo incluya.

En el sentido utilizado en esta descripción, la expresión “cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a aquella cantidad de un compuesto de la invención que cuando se administra a un mamífero, con preferencia un humano, es suficiente para producir el tratamiento, tal como se define más abajo, de una enfermedad o condición patológica de interés en el mamífero, con preferencia un humano. La cantidad de un compuesto de la invención que constituye una cantidad terapéuticamente efectiva variará, por ejemplo, según la actividad del compuesto específico empleado; la estabilidad metabólica y duración de la acción del compuesto; la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo y la dieta del paciente; el modo y el tiempo de administración; la velocidad de excreción, la combinación de fármacos; la gravedad del trastorno o la condición patológica particulares; y el sujeto que se somete a terapia, pero puede ser determinada por un especialista en la técnica según su propio conocimiento y esa descripción.

“Tratar o tratamiento” tal como se usa en la presente invención cubre el tratamiento de la enfermedad o condición patológica de interés en un mamífero, con preferencia un humano, que tiene la enfermedad o la condición patológica de interés e incluye:

- 5 (i) evitar que se produzca la enfermedad o la condición patológica en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero tiene predisposición por la condición patológica, pero aún no se diagnosticó que la tenga;
- (ii) inhibir la enfermedad o condición patológica, es decir, detener su desarrollo;
- 10 (iii) aliviar la enfermedad o la condición patológica, es decir, causas la regresión de la enfermedad o la condición patológica;
- (iv) estabilizar la enfermedad o la condición patológica.

15 La administración de los compuestos de la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada, se puede llevar a cabo por medio de los modos de administración de agentes aceptados para servir a similares utilidades. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar combinando un compuesto de la invención con un portador, diluyente o excipiente apropiado farmacéuticamente aceptable y se pueden formular en formas sólidas, semisólidas, líquidas o gaseosas, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, 20 gránulos unguentos, soluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes, geles, microsferas y aerosoles. Las rutas típicas de administración de dichas composiciones farmacéuticas incluyen, sin limitación, la vía oral, tópica, transdérmica, inhalativa, parenteral, sublingual, rectal, vaginal e intranasal. El término parenteral tal y como se usa en la presente incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intraesternales o técnicas de infusión. Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan de modo de permitir que los ingredientes activos contenidos sean biodisponibles después de la administración de la composición al paciente. Las composiciones que se administraran al sujeto o paciente adoptan de una o varias unidades de dosificación, donde, por ejemplo, un comprimido puede ser una unidad de dosificación individual, y un contenedor de un compuesto de la invención en forma de aerosol puede llevar una pluralidad de unidades de dosificación. Los métodos reales de preparación de dichas formas de dosificación son conocidos o serán obvios para los especialistas en esta técnica; por ejemplo, ver *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000). La composición para ser administrada contendrá, en cualquier situación, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento de una enfermedad o condición patológica de interés de acuerdo con las enseñanzas de ésta invención.

35 Se pueden administrar solos o en combinación con uno o más compuestos diferentes de la invención o en combinación con uno o más fármacos diferentes (o en cualquier combinación de los mismos). En general, se administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término “excipiente” se usa en el presente documento para describir cualquier ingrediente diferente del (de los) compuesto(s) de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran grado de los factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente en la solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

40 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la distribución de compuestos de la presente invención y procedimientos para su preparación se pueden encontrar, por ejemplo, en *Remington’s Pharmaceutical Sciences*, edición 19 (Mack Publishing Company, 1955).

Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas que contienen partículas, líquidos, o polvos, grageas (incluyendo llenas de líquido), gomas masticables, multi y nano-partículas, geles, solución sólida, liposoma, películas (incluyendo mucoadhesivas), óvulos, pulverizaciones y 50 formulaciones líquidas.

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones se pueden emplear como cargas en cápsulas blandas o duras y típicamente comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también se pueden preparar mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sobre.

60 Los compuestos de la invención también se pueden usar en formas de dosificación de disolución rápida de disgregación rápida tales como las descritas en *Expert Opinión in Therapeutics Patents*, 11, 981-986 por Liang y Chen (2001).

Se usan generalmente aglutinantes para impartir calidades cohesivas a una formulación de comprimidos. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidina, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secado por pulverización, anhídrido y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón, carbonato de calcio y fosfato cálcico dibásico dihidrato.

Los comprimidos también pueden comprender opcionalmente agentes tensioactivos, tales como laurilsulfato sódico y polisorbato 80, y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender entre 0,2% en peso y 5% en peso del comprimido, y los deslizantes pueden comprender entre 0,2% en peso y 1% en peso del comprimido.

Los comprimidos también contienen generalmente lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, estearilfumarato de sodio, y las mezclas de estearato de magnesio con laurilsulfato sódico. Los lubricantes en general comprenden entre el 0,25% en peso y 10% en peso, preferiblemente entre 0,5% y aproximadamente el 3% en peso del comprimido.

Otros ingredientes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes de enmascaramiento de sabor.

Los comprimidos ejemplares contiene hasta aproximadamente 80% de fármaco, entre aproximadamente 10% en peso y aproximadamente 90% en peso de aglutinante, entre aproximadamente 0% en peso y aproximadamente 85% en peso de diluyente, entre aproximadamente 1% en peso y aproximadamente 10% en peso de disgregante, y entre aproximadamente 0,25% en peso y aproximadamente 10% en peso de lubricante.

Las mezclas de comprimidos se pueden comprimir directamente o mediante rodillo para formar comprimidos. Las mezclas de comprimidos o porciones de mezclas pueden ser alternativamente de granulación húmeda, seca o por fusión, coaguladas en estado fundido o extruidas antes de la formación de los comprimidos. La formulación puede comprender una o más capas y puede estar revestida o sin revestir; puede incluso estar encapsulada.

La formulación de comprimidos se describe en "Pharmaceutical dosage forms: Tablets, Vol.1", por H. Lieberman y L. Lachman, Marcel Dekker, N. Y. Y, 1980 (ISBN 0-8247-69181-X).

Las formulaciones sólidas para administración oral se pueden formular para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo, o en un órgano interno. Los medios adecuados par la administración parental incluyen intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para administración parental incluyen inyectores de aguja (incluyendo microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

Las formulaciones por vía parental son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos, y agentes de tamponación (preferiblemente a un pH de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 9), pero, para algunas aplicaciones, se pueden formular más adecuadamente como una solución estéril no acuosa o como una forma seca para usar junto con un vehículo adecuado tal como agua, estéril, sin pirógenos.

Ya que puede ser deseable administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, con el propósito de tratar una enfermedad o afección particular, está dentro del alcance de la presente invención que dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de acuerdo con la invención, puede convenientemente combinarse en la forma de un kit adecuado para la coadministración de las composiciones.

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.

Descripción de las figuras

Fig. 1. Muestra la estructura molecular del compuesto E2 mostrando el esquema de numeración empleado. La unidad asimétrica del cristal contiene dos moléculas químicamente equivalentes pero cristalográficamente independientes. Los centros quirales (S) se etiquetan como C10 y C50.

Fig. 2. Muestra la superposición de las dos moléculas que constituyen la unidad asimétrica del compuesto E2. Se observa que las moléculas poseen conformaciones distintas pero la misma configuración absoluta (centro quiral marcado con un asterisco). Las dos conformaciones difieren principalmente a nivel de la agrupación 2-nitrobenzensulfonilo. Los átomos de hidrógeno se omiten por claridad.

Fig. 3. Represente un esquema de las rutas de señalización inhibidas por los compuestos.

Fig. 4. Western blot de eIF2 α -P en la línea de cáncer de mama humano MCF-7 tras el tratamiento con E1.

Fig. 5. Western blot de $\text{eIF}2\alpha\text{-P}$ en la línea de cáncer de mama humano MCF-7 tras el tratamiento con E2.

Fig. 6 Western blot de la escisión de PARP en la línea MCF-7 tras el tratamiento con E1.

5

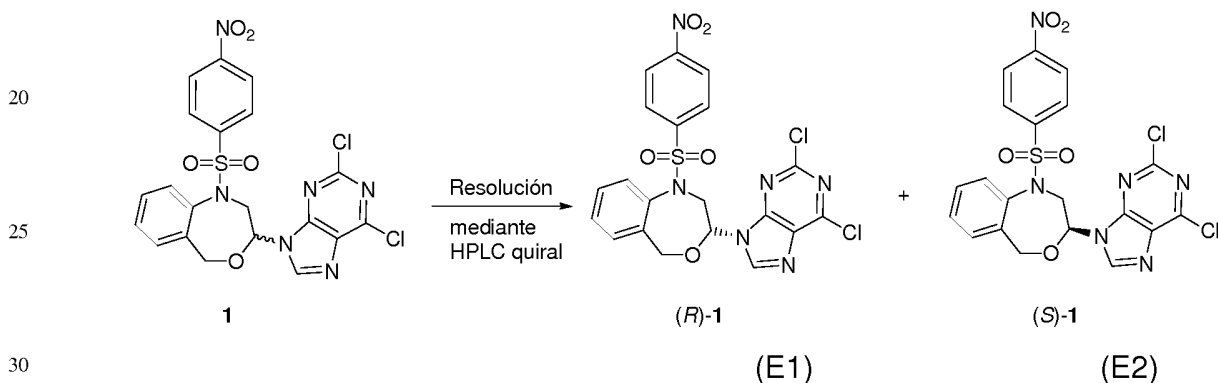
Ejemplos

Ejemplo 1

10 Resolución del derivado ACG-812bF3 en sus dos enantiómeros (E1 y E2)

La separación en sus componentes de una mezcla de dos enantiómeros (*resolución*) sólo es posible mediante su interacción con un agente quiral, ya que de otra forma, las propiedades de ambos son idénticas.

15



30

El racémico (*RS*)-9-[1-(*p*-nitrobenzensulfonyl)-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]-2,6-dicloro-9*H*-purina (ACG-812bF3) se resuelve en sus dos enantiómeros:

35

El que eluye en primer lugar es la forma (*R*) (E1) (tiempo de retención = 8,5 min), y el que lo hace en segundo lugar es el enantiómero (*S*) (E2) (tiempo de retención = 19,8 min), cuando se utiliza la columna semipreparativa CHIRALPAK[®] IA (DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), y como eluyente una mezcla de hexano/M3uOMe (metil terc-butil éter)/*i*PrOH (isopropanol) (26/65/9). El hecho de que haya una diferencia de 11 minutos entre los tiempos de retención de ambos enantiómeros, permitirá la separación de gramos de ambos estereoisómeros homocquirales, lo que posibilita la obtención de cantidades suficientes para la evaluación *in vivo* de ambas formas.

40

La difracción de rayos X de un monocristal de uno de los dos enantiómeros (del que eluye en segundo lugar) ha permitido la determinación de la configuración absoluta de los dos enantiómeros [E1 (configuración *R*): $[\alpha]_D^{25} = -43,6$ ($c = 0,22$, THF); E2 (configuración *S*): $[\alpha]_D^{25} = +41,0$ ($c = 0,23$, THF)] (Figuras 1 y 2).

45

Ejemplo 2

50

Actividades citotóxicas *in vitro*

Los ensayos de actividad antitumoral se llevaron a cabo en líneas celulares humanas, tanto de estirpe mamaria normal (MCF-10A) y tumoral (MCF-7 salvaje para p53 y mutada para ras y MDA-MB-231 mutada para p53, MDA-MB-468 con altos niveles de expresión de EGFR y bajos de HER2 y la línea T-47D con bajos niveles de expresión de EGFR y altos de HER2), como de colon normal (CCD-18Co) y tumoral (Caco-2 mutada para p53 y salvaje para Kras; T84 salvaje para p53 y mutada para Kras; SW-480 y HT-29). Los resultados muestran que los compuestos poseen una gran potencia antitumoral con valores dentro del rango nanomolar y con una selectividad sobre las líneas tumorales al poseer un efecto más citotóxico sobre éstas en comparación con las no tumorales de mama y de colon (Tablas 1 y 2).

55

Si analizamos detenidamente la CI_{50} de las formas homocquirales, se encuentra que hay diferencias dependiendo del enantiómero. Así, aunque en el caso del cáncer de mama no hubo diferencias de actividad entre ambos, estos sí son más potentes que el racémico. El enantiómero E2 es el que tiene una mayor actividad antitumoral, de hasta 5 veces superior, con respecto al E1 para el caso del cáncer de colon (Tablas 1 y 2). Estas diferencias en la potencia antitumoral de ambos enantiómeros E1 y E2 son mayores cuando las comparamos con el racémico ACG-812b-F3.

60

65

TABLA 1

| | LÍNEAS DE MAMA | | |
|--------------------|----------------|---------------|---------------|
| | MCF-10A | MCF-7 | MDA-MB-231 |
| ACG-812b-F3 | 1,825 ± 0,503 | 0,355 ± 0,011 | 0,166 ± 0,063 |
| E1 | 0,1 ± 0,003 | 0,19 ± 0,001 | 0,11 ± 0,001 |
| E2 | 0,1 ± 0,001 | 0,1 ± 0,001 | 0,11 ± 0,001 |

TABLA 2

| | LÍNEAS DE COLON | | | | |
|--------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | CCD-18Co | Caco-2 | T84 | HT-29 | SW-480 |
| ACG-812b-F3 | 2,102 ± 0,012 | 0,631 ± 0,008 | 1,019 ± 0,394 | 1,352 ± 0,281 | 0,235 ± 0,011 |
| E1 | 1,876 ± 0,011 | 0,623 ± 0,006 | 1,389 ± 0,533 | 1,501 ± 0,322 | 1,370 ± 0,181 |
| E2 | 0,968 ± 0,007 | 0,576 ± 0,005 | 0,370 ± 0,014 | 0,311 ± 0,004 | 0,437 ± 0,023 |

Ejemplo 3

Estudio de la acción sobre proteínas tirosín quinasa

Llevamos a cabo el estudio, mediante ensayo radiométrico, de la actividad del compuesto racémico y las formas homoquirales sobre proteínas quinasa que intervienen en rutas de señalización celular y en transducción de señales implicadas en la proliferación, la apoptosis, la angiogénesis o la migración celular. Con este estudio se pretende determinar las dianas sobre las que actúan los compuestos seleccionados. El análisis de los resultados indica que existe una inhibición de la actividad de quinasa presentes en la membrana celular hasta otras localizadas en el núcleo. La Tabla 3 muestra dichos resultados:

TABLA 3

5

Actividad Residual \leq 50 % (en gris)

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

| | Compuesto | E1 | E2 | E1 | E2 | ACG-812 | ACG-812 |
|----|--------------------------|-----|----|-----|----|---------|---------|
| | Concentración (μ M) | 25 | 25 | 50 | 50 | 5 | 50 |
| 1 | AKT1 | 106 | 92 | 122 | 62 | 96 | 78 |
| 2 | AKT2 | 90 | 75 | 50 | 27 | 100 | 43 |
| 3 | AKT3 | 102 | 92 | 104 | 85 | 98 | 88 |
| 4 | CDK1/CycA | 93 | 86 | 91 | 68 | 101 | 69 |
| 5 | CDK1/CycB1 | 91 | 97 | 104 | 75 | 117 | 74 |
| 6 | CDK1/CycE | 84 | 78 | 72 | 58 | 109 | 64 |
| 7 | CDK2/CycA | 109 | 91 | 83 | 61 | 102 | 65 |
| 8 | CDK2/CycE | 103 | 89 | 103 | 73 | 102 | 66 |
| 9 | CDK3/CycE | 91 | 90 | 99 | 61 | 104 | 81 |
| 10 | CDK4/CycD1 | 88 | 90 | 81 | 58 | 97 | 67 |
| 11 | CDK4/CycD3 | 88 | 73 | 72 | 51 | 98 | 76 |
| 12 | CDK5/p25NCK | 90 | 85 | 96 | 80 | 98 | 75 |
| 13 | CDK5/p35NCK | 103 | 84 | 104 | 77 | 100 | 71 |
| 14 | CDK6/CycD1 | 89 | 85 | 71 | 49 | 95 | 64 |
| 15 | CDK7/CycH/MAT1 | 103 | 91 | 84 | 66 | 96 | 69 |
| 16 | CDK8/CycC | 92 | 90 | 80 | 60 | 109 | 72 |
| 17 | CDK9/CycT | 98 | 84 | 78 | 61 | 102 | 69 |
| 18 | EGF-R wt | 18 | 20 | 16 | 10 | 84 | 17 |
| 19 | ERBB2 | 19 | 25 | 15 | 16 | 101 | 25 |
| 20 | ERK2 | 95 | 78 | 86 | 54 | 104 | 65 |
| 21 | IKK-alfa | 97 | 83 | 83 | 61 | 104 | 51 |
| 22 | IKK-beta | 90 | 82 | 80 | 52 | 113 | 78 |
| 23 | IKK-epsilon | 86 | 78 | 79 | 56 | 113 | 71 |
| 24 | JAK3 | 52 | 57 | 44 | 39 | 94 | 43 |
| 25 | JNK1 | 34 | 45 | 32 | 21 | 45 | 29 |
| 26 | JNK2 | 33 | 56 | 41 | 39 | 77 | 37 |

| | | | | | | | |
|----|----------|-----|----|-----|----|-----|----|
| 27 | JNK3 | 36 | 35 | 20 | 8 | 81 | 43 |
| 28 | p38-alfa | 24 | 24 | 20 | 20 | 41 | 27 |
| 29 | PDK1 | 29 | 40 | 31 | 27 | 86 | 24 |
| 30 | PKC-alfa | 51 | 65 | 40 | 38 | 115 | 57 |
| 31 | RET | 19 | 25 | 17 | 10 | 79 | 14 |
| 32 | STK23 | 108 | 94 | 113 | 85 | 95 | 89 |
| 33 | STK33 | 116 | 92 | 108 | 61 | 102 | 72 |
| 34 | VEGF-R1 | 24 | 29 | 20 | 15 | 91 | 18 |
| 35 | VEGF-R2 | 6 | 10 | 5 | 3 | 82 | 13 |
| 36 | VEGF-R3 | 19 | 23 | 14 | 14 | 84 | 13 |

El análisis con detenimiento de estos resultados permite describir cuál es el mecanismo de acción de los compuestos de estudio, así como explicar el por qué de la mayor actividad antitumoral de los enantiómeros con respecto al racémico de partida y las diferencias entre sí de los enantiómeros. Esto supone una mayor potencia anticancerosa de E2 con respecto a E1 y al racémico de partida.

El análisis pormenorizado indica que los compuestos poseen una actividad selectiva sobre EGF-R wt y el receptor HER-2 (ERBB2), que se encuentran sobreexpresados en las células tumorales- sobre todo en cáncer de mama-, lo que impide que se formen dímeros y que se induzca la cascada de señalización correspondiente, responsable de la proliferación celular. Dicha acción induce una inhibición de las quinasas que se encuentran por debajo en la cascada de señalización, tal y como se observa en la Figura 3. Además, es destacable la potente actividad antiangiogénica de los compuestos y a las dosis empleadas sobre los VEGF-R, siendo espectacular la inhibición de VEGF-R2 (KDR/Flk-1). (ver Tabla 3). Es destacable que las formas enantiómeras poseen una mayor capacidad inhibitoria de las tirosín quinasas con respecto al compuesto racémico, e incluso inhiben de forma considerable la actividad de quinasas que no son alteradas por el racémico a las concentraciones utilizadas. Tal es el caso del complejo CDK6/CycD1 que es importante para la progresión en la fase G₁ del ciclo celular y en la transición G₁/S. Además este complejo regula la actividad del gen supresor de tumores Rb. Del mismo modo PKC-alfa actúa como promotor tumoral, que interviene en procesos de adhesión, transformación y control del ciclo celular, y que es inhibida significativamente por los enantiómeros E1 y E2. Todos estos datos avalan la ventaja de los enantiómeros E1 y E2 con respecto al racémico ACG-812bF3.

Estos resultados se confirman *in vitro* mediante la técnica de western blot en las líneas celulares, comprobando la capacidad de los fármacos de inhibir la fosforilación de las quinasas inhibidas en los ensayos radiométricos.

Ejemplo 4

Actividad de los compuestos sobre el ciclo celular

Tras el estudio de la actividad antitumoral se llevaron a cabo ensayos mediante citometría de flujo para determinar las modificaciones que los fármacos producían en el ciclo celular. Estos análisis muestran que la mayoría de los compuestos detienen las células en las fases G₂/M o en G₁/G₀, con una disminución importante en la fase S. Del mismo modo encontramos en algunos casos que no hay modificaciones en las distintas fases de ciclo con respecto a las células no tratadas. Es por ello, que previamente a la exposición a los fármacos, se sincronizaron las células en la fase G1 con la adición de Mimosine. El tratamiento con la CI₅₀ de los compuestos tras dicha sincronización muestra que no hay modificaciones significativas en las distintas fases del ciclo en comparación con las células no tratadas. Esto indica que los fármacos inhiben el ciclo celular en todas sus fases.

Para confirmar esta hipótesis se llevó a cabo la determinación de los niveles del factor de iniciación de la traslación o traducción eIF2 α , tras el tratamiento. La fosforilación de eIF2 α inhibe la síntesis de proteínas bajo una variedad de condiciones de estrés, actuando además sobre la degradación de ciclina D1 proteasoma-dependiente. El estudio de la acción de los fármacos ACG-812bF3, E1 y E2 sobre la fosforilación de eIF2 α a lo largo del tiempo (4 h, 8 h, 16 h, 36 h y 48 h) en la línea de cáncer de mama MCF-7 muestra que, dependiendo del fármaco utilizado, se produce un mayor o menor grado de fosforilación, que también varía dependiendo del tiempo de tratamiento. No obstante, el dato más interesante es que el nivel de fosforilación es mayor y creciente a lo largo del tiempo en el enantiómero E2 y que

coincide con ser el que posee una mayor actividad inhibitoria de la proliferación celular ($CI_{50} < 100$ nM). El nivel de fosforilación de eIF2 α también es importante para el enantiómero E1 (Figuras 4 y 5).

5 Ejemplo 5

Actividad de los compuestos sobre la apoptosis

10 La determinación de la inducción de apoptosis se realiza mediante el estudio de la población celular tras el tratamiento mediante el mareaje con Anexina V y yoduro de Propidio. Los datos obtenidos muestran que los compuestos inducen altos índices de apoptosis en las primeras 24 horas de tratamiento, que decrece a las 48 horas y con porcentajes de hasta un 70% para E2 en líneas de cáncer de mama, mientras que las células tumorales de colon poseen una mayor susceptibilidad a la inducción del fenómeno de apoptosis (sobre todo en la línea T84 salvaje para p53) en comparación con la línea MDA-MB-231 mutada para dicho gen. Esto puede ser explicado por la capacidad de los fármacos de
15 inducir dicho fenómeno en células donde la expresión de p53 funciona correctamente en comparación con aquellas cuya expresión es aberrante.

Esta inducción de apoptosis se confirma mediante la determinación de la escisión de PARP ("PARP cleavage"). La rotura proteolítica de PARP por las caspasas es un sello distintivo de apoptosis y permite que dicha enzima, en
20 respuesta al daño en el ADN, se una rápidamente y de lugar a la fragmentación del mismo (*Mol Cell Biol.* 19: 5124-5133, 1999). Los compuestos a la CI_{50} inducen la rotura de PARP de forma tiempo dependiente, ya que este el proceso mediado por PARP ocurre en estadios avanzados de apoptosis (Figura 6).

25 Ejemplo 6

Actividad de los compuestos objeto de la invención para inducir la parada en la síntesis de proteínas y desencadenar la muerte por apoptosis en las células tumorales en una forma independiente de p53

30 La fosforilación del factor de traducción eIF2 α conlleva a la parada en la síntesis de proteínas de las células. La familia de quinasas que tienen esta actividad incluyen a: HR, PERK, GCN2 y PKR. La activación por estas quinasas da lugar a la inhibición del crecimiento y/o apoptosis, y por tanto, la fosforilación del factor eIF2 α tiene una función inhibitoria tumoral.

35 Debido al incremento de la fosforilación de eIF2 α y al incremento significativo de apoptosis que inducen los compuestos objeto de la invención, se lleva a cabo un estudio del papel fundamental que pueden jugar dichas quinasas en la inducción de apoptosis.

40 Debido a que los compuestos objetos de la invención no inducen apoptosis dependiente de la fosforilación de la serina 16 de p53, y que son capaces de inducir apoptosis en células con p53 no funcional, estos compuestos son igualmente efectivos frente a los tumores que contienen p53 mutado (más del 50% de los tumores malignos).

Ejemplo 7

45

Toxicidad in vivo

Para llevar a cabo los estudios de toxicidad *in vivo* se realizan ensayos en ratones Balb/c. Los animales se distribuyen en 4 lotes de 6 ratones cada uno para administrar las dosis diferentes a cada lote y de 50 mg/Kg, 5 mg/Kg, 0,5
50 mg/Kg y 0,05 mg/Kg, respectivamente. La administración de los fármacos en una primera experiencia fue vía oral y un seguimiento de 24 h. Tras dicho periodo se observa que ningún ratón muere ni se aprecian alteraciones en su comportamiento o movilidad. Posteriormente, se utilizan otros lotes de 24 ratones a los que se administran los compuestos vía intraperitoneal. Tras las 24 horas tampoco hay fallecimientos ni se observan signos de toxicidad aguda.

55 Finalmente, se realiza un incremento en las dosis hasta 75 mg/Kg, 100 mg/Kg, 150 mg/Kg, y 200 mg/Kg. No se observan signos de toxicidad aguda ni fallecimientos tras 24 horas de seguimiento. En todos los casos el seguimiento de los ratones durante un periodo de 30 días tras la administración, no muestra la presencia de signos de toxicidad alguna tales como pérdida de peso, caída de pelo o alteraciones del comportamiento entre otros. Estos datos indican que los compuestos no presentan toxicidad alguna *in vivo*.

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Compuesto seleccionado de la lista que comprende (*R*)-9-[1-(*p*-nitrobencensulfonil)-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]-2,6-dicloro-9*H*-purina, (*S*)-9-[1-(*p*-nitrobencensulfonil)-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]-2,6-dicloro-9*H*-purina y cualquiera de sus mezclas no racémicas.
- 10 2. Compuesto según la reivindicación 1, donde dichos compuestos se encuentran en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.
- 15 3. Compuesto de fórmula (*S*)-9-[1-(*p*-nitrobencensulfonil)-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]-2,6-dicloro-9*H*-purina.
4. Compuesto de fórmula (*R*)-9-[1-(*p*-nitrobencensulfonil)-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]-2,6-dicloro-9*H*-purina.
5. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 20 6. La composición farmacéutica según la reivindicación 5 en forma sólida oral, preferiblemente comprimidos, cápsulas o granulados.
7. La composición farmacéutica según la reivindicación 5, en forma parental, preferiblemente intravenosa.
- 25 8. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, que además comprende otro principio activo.
9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso como medicamento.
- 30 10. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de cáncer.
- 35 11. Uso según la reivindicación 10, donde el cáncer es de mama, colon, colorrectal, melanoma, pulmón, páncreas y síndromes mieloproliferativos.

40

45

50

55

60

65

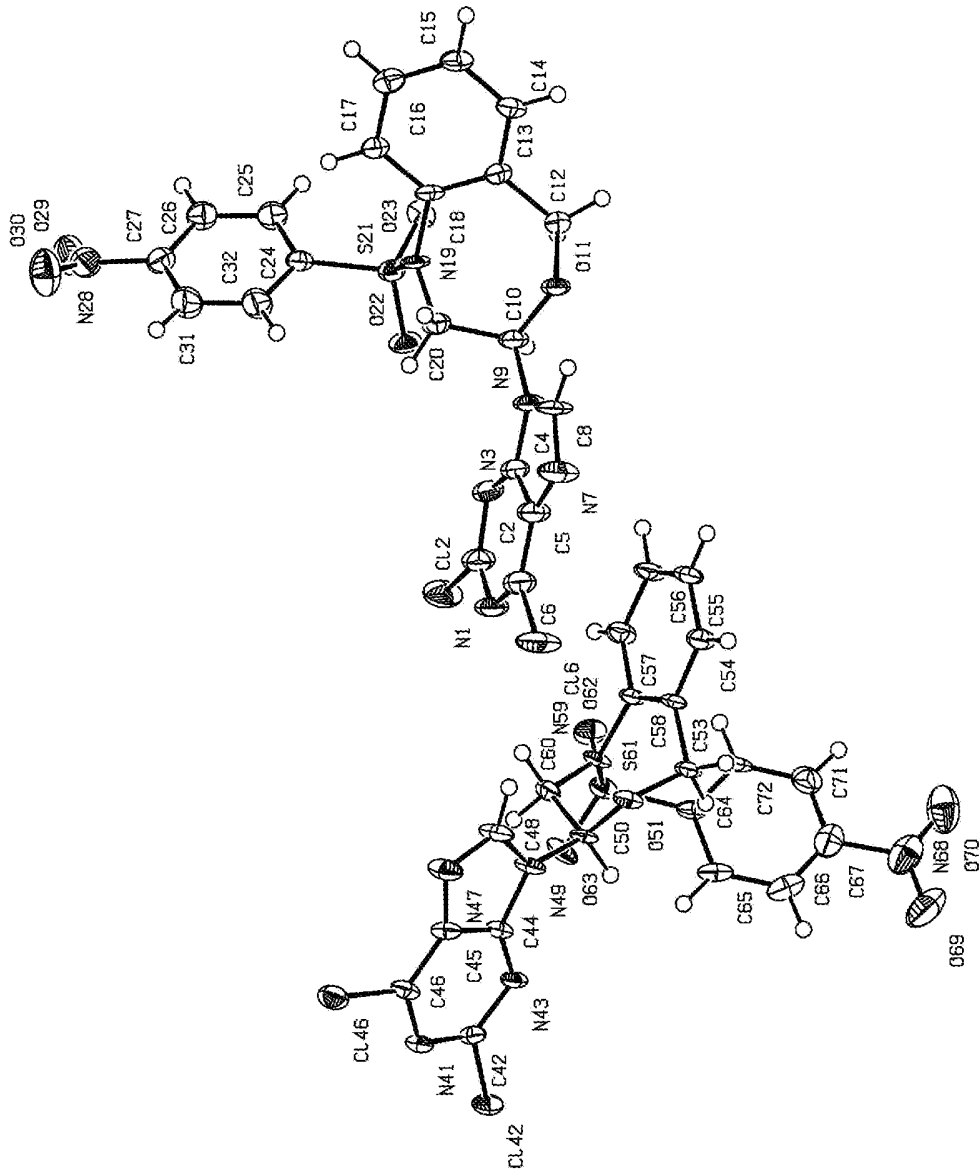


FIG. 1

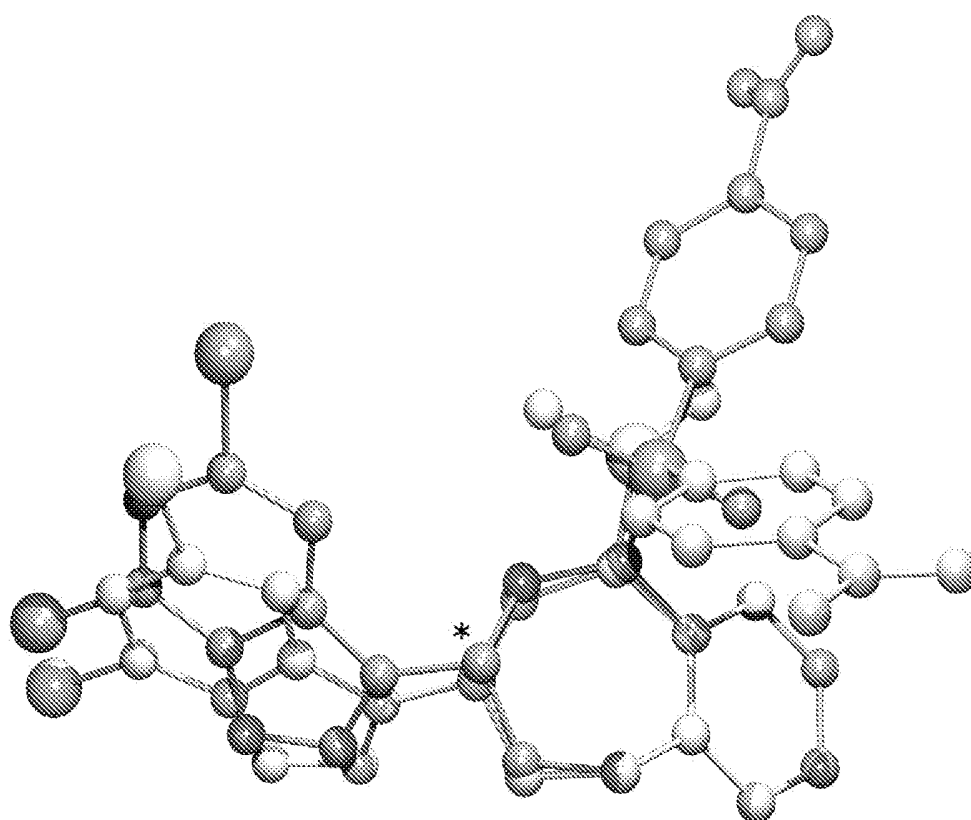


FIG. 2

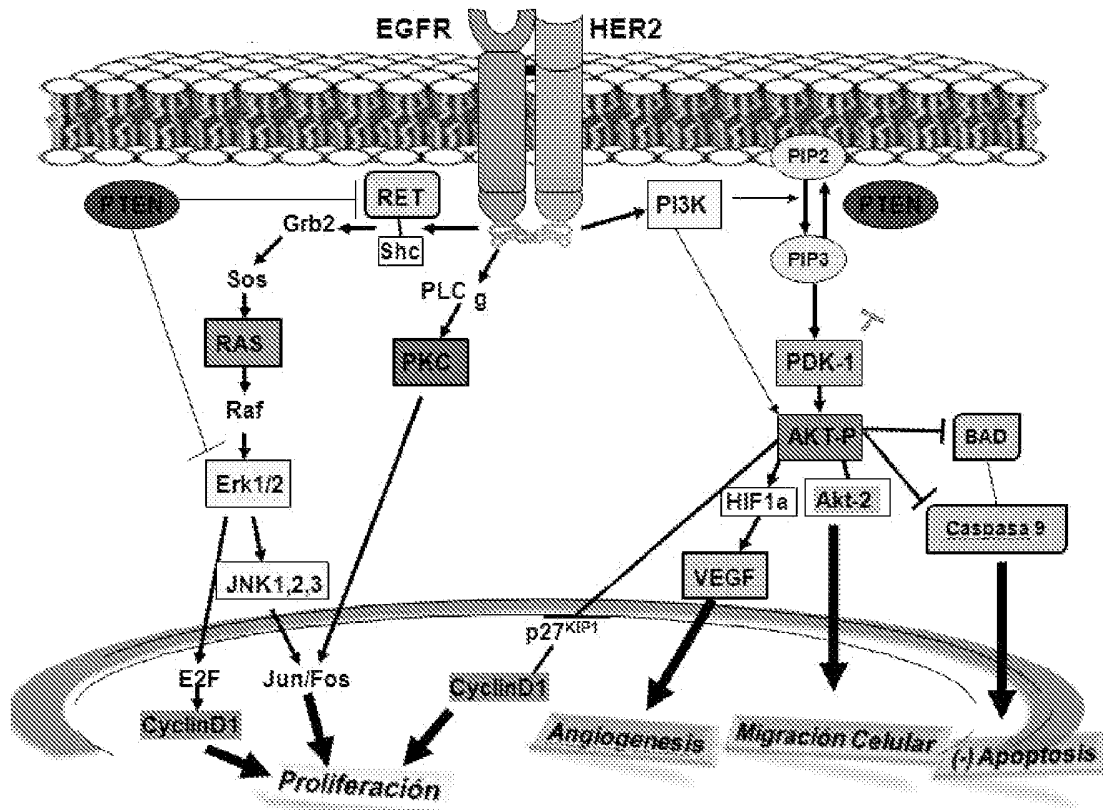


FIG. 3

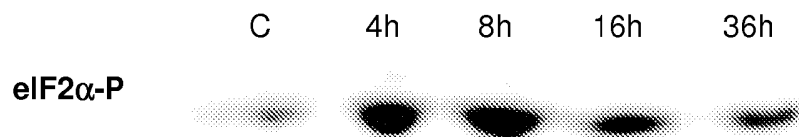


FIG. 4



FIG. 5

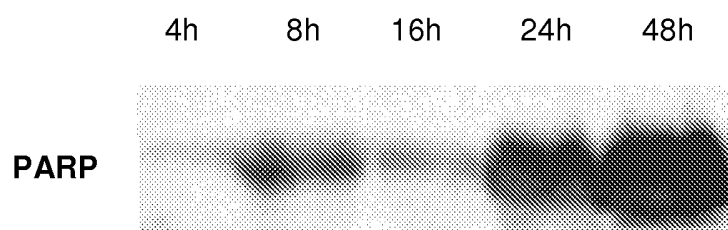


FIG. 6



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

21 N.º solicitud: 201030415

22 Fecha de presentación de la solicitud: 22.03.2010

32 Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

5 Int. Cl. : Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

| Categoría | Documentos citados | Reivindicaciones afectadas |
|-----------|---|----------------------------|
| X | WO 2010018268 A1 (UNIVERSIDAD DE GRANADA & UNIVERSIDAD DE JAÉN) 18.02.2010, páginas 11-12, ejemplo 2; página 13, tabla 1, compuesto ACG-812b-F3 ; página 8, líneas 15-33. | 1-11 |
| A | ES 2303444 A1 (UNIVERSIDAD DE GRANADA & UNIVERSIDAD DE JAÉN) 01.08.2008, fórmulas generales I y II; página 6, líneas 30-42. | 1-11 |
| A | DÍAZ-GAVILÁN, M. et al. "Anticancer activity of (1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl)-pyrimidines and -purines against the MCF-7 cell line: Preliminary cDNA microarray studies". Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2008, Volumen 18, Número 4, páginas 1457-1460. [Disponible en línea el 01.01.2008]. Ver especialmente página 1457, resumen; página 1458, figura 3, compuestos 26 y 29 . | 1-11 |
| A | DÍAZ-GAVILÁN, M. et al. "Synthesis and reactivity of (<i>RS</i>)-6-chloro-7- or 9-(1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl)-7 <i>H</i> - or 9 <i>H</i> -purines bearing a nitrobenzenesulfonyl group on the nitrogen atom". Tetrahedron 2007, Volumen 63, Número 24, páginas 5274-5286. [Disponible en línea el 30.03.2007]. Ver especialmente página 5278, figura 2, compuestos 11-14; página 5275, esquema 1. | 1-11 |

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
30.08.2011

Examinador
G. Esteban García

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D473/40 (2006.01)

A61K31/52 (2006.01)

A61P35/00 (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, INVENES, REGISTRY, CAPLUS, MEDLINE, BIOSIS, NPL, XPESP, EMBASE, PUBMED

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 30.08.2011

Declaración

| | | |
|---|-----------------------|-----------|
| Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986) | Reivindicaciones 1-11 | SI |
| | Reivindicaciones | NO |
| Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986) | Reivindicaciones | SI |
| | Reivindicaciones 1-11 | 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 2010018268 A1 | 18.02.2010 |

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 un compuesto seleccionado de la lista que comprende (*R*)-9-[1-(*p*-nitrobencénsulfonil)-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]-2,6-dicloro-9*H*-purina, (*S*)-9-[1-(*p*-nitrobencénsulfonil)-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]-2,6-dicloro-9*H*-purina y cualquiera de sus mezclas **no racémicas**; una composición farmacéutica que comprende al menos uno de estos compuestos; y su uso para la elaboración de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

El documento D01 divulga el compuesto de la invención, (*RS*)-9-[1-(*p*-nitrobencénsulfonil)-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]-2,6-dicloro-9*H*-purina (**ACG-812b-F3**), en su forma racémica (ver páginas 11-12, ejemplo 2; página 13, tabla 1), una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto en cualquiera de sus formas homoquirales, derivados o sales farmacéuticamente aceptables, y su uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis del cáncer (ver página 8, líneas 15-33).

A pesar de que los enantiómeros (*R*) y (*S*) objeto de la invención se consideran nuevos, ya que no se encuentran explícitamente divulgados en el documento D01, así como tampoco se recoge un método para llevar a cabo su separación, no puede reconocerse para ellos actividad inventiva. El hecho de que dichos enantiómeros, aislados o en mezclas no racémicas, sean significativamente más activos que la mezcla racémica no se considera un efecto sorprendente, puesto que los ensayos para identificar el enantiómero más activo en un racemato forman parte de la práctica rutinaria del experto en la materia y carecen, por tanto, de actividad inventiva. En ausencia de características técnicas adicionales, como podría ser la superación de dificultades en el procedimiento de separación de los isómeros, o la reducción de los efectos secundarios presentes en el racémico, no es posible reconocer actividad inventiva a los enantiómeros (*R*) y (*S*) objeto de la invención.

Por tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones 1-11 no presenta actividad inventiva con respecto a lo divulgado en el documento D01 (Artículo 8.1 de la Ley de Patentes).