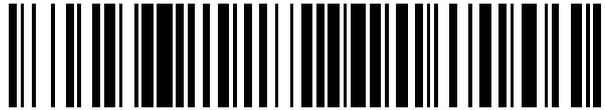


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 410 231**

21 Número de solicitud: 201101364

51 Int. Cl.:

C07C 309/42 (2006.01)

C07C 65/05 (2006.01)

A61K 31/095 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

27.12.2011

43 Fecha de publicación de la solicitud:

01.07.2013

71 Solicitantes:

**ITALFÁRMACO S.A. (100.0%)
C/ SAN RAFAEL, 3
28108 ALCOBENDAS (Madrid) ES**

72 Inventor/es:

**JIMÉNEZ BARBERO, Jesús;
LÓPEZ RODRÍGUEZ, María Luz;
ALONSO HERNÁNDEZ, Dulce;
CANALES MAYORDOMO, María De Los Ángeles
y
MARTÍN-FONTECHA CORRALES, María Del Mar**

74 Agente/Representante:

BANFI, Beatriz

54 Título: **COMPUESTOS CON ACTIVIDAD INHIBITORIA DE FACTORES DE CRECIMIENTO DE FIBROBLASTOS.**

57 Resumen:

Derivados de 1,4-dihidroxibenceno útiles en la prevención y/o el tratamiento de patologías asociadas a la actividad biológica de los factores de crecimiento para fibroblastos.

ES 2 410 231 A1

DESCRIPCIÓN

COMPUESTOS CON ACTIVIDAD INHIBITORIA DE FACTORES DE CRECIMIENTO DE FIBROBLASTOS (FGFs)

5

CAMPO DE LA INVENCIÓN

Esta invención se refiere a derivados de 1,4-dihidroxibenceno de fórmula (I) y a sus aplicaciones terapéuticas.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los factores de crecimiento para fibroblastos ácido (aFGF) y básico (bFGF) son dos polipéptidos cuyas propiedades bioquímicas y biológicas son muy similares y son considerados paradigmáticos para toda la familia de factores de crecimiento para fibroblastos (FGFs) a la que pertenecen. Actualmente la familia de FGFs humanos está formada por 22 miembros que a su vez están divididos en 6 subfamilias.

15

Los distintos FGFs se han descrito como reguladores de procesos biológicos complejos como desarrollo embrional, angiogénesis, cicatrización de heridas, regeneración nerviosa, inflamación crónica y cáncer. Estos procesos requieren de la integración especial y temporal de varias respuestas celulares, incluyendo supervivencia celular, proliferación, migración e invasión, y diferenciación celular. Todas esas respuestas o funciones son inducidas o moduladas por la interacción de los FGFs con los receptores de tirosinquinasa FGF (FGFRs).

20

A diferencia de otros factores de crecimiento, los FGFs actúan en conjunto con heparina o heparansulfato proteoglicano (HSPG) para activar los FGFRs. La unión de FGF y HSPG al dominio extracelular del FGFR induce la dimerización del receptor, activación y autofosforilación de múltiples residuos de tirosina en el dominio citoplasmático del receptor [eg. Beenken, A., et al. (2009) *Nat. Rev. Drug Discov.* **8**, 235-252].

25

La angiogénesis es un proceso caracterizado por la formación de nuevos vasos sanguíneos en un tejido o en un órgano que tiene lugar en determinadas situaciones fisiológicas normales, por ejemplo, en la cicatrización de heridas, en el desarrollo fetal y embrionario y en la formación del *corpus luteum*, endometrio y placenta. La angiogénesis constituye, además, la base etiológica de ciertos estados patológicos, por ejemplo, cáncer, aterosclerosis, hipertensión pulmonar primaria, asma, enfermedad inflamatoria intestinal, obesidad, endometriosis, ovarios quísticos, psoriasis, dermatitis alérgica, retinopatía

30

35

diabética, artritis reumatoide, sinovitis, entre otras. [eg. Carmeliet, P. (2003) *Nat. Med.* **9**, 653-660]. Por tanto, se cree que la antiangiogénesis, puede ser una forma de tratamiento de estas enfermedades, en particular, del cáncer, y, especialmente, de los tumores sólidos. Cuando los tumores sólidos se malignizan, inducen la formación de densas redes vasculares mediante las que reciben los aportes necesarios para el crecimiento y eliminan los productos de su catabolismo. Así, inhibiendo la formación de esa red vascular se provoca el colapso del tumor por falta de nutrientes y autointoxicación.

Los FGFs son promotores muy importantes de la angiogénesis [eg. Ye-Rang, Y., et al. (2010) *J. Tissue Eng.*, 1-18; Javerzat, S. (2002) *Trends Mol. Med.*, **8**, 483-489] y una expresión inapropiada de FGFs podría contribuir al desarrollo de cánceres y otro tipo de patologías. Por ello, la inhibición de la actividad de FGFs tiene un efecto antiangiogénico.

Los FGFs inducen, independientemente de su actividad angiogénica, directamente la proliferación de numerosos tipos de células tumorales [eg. Bieker, R., et al. (2003) *Cancer Res.* **63**, 7241-7246; Polnaszek, N., et al. (2003) *Cancer Res.* **63**, 5754-5760; Kono, K., et al. (2003) *J. Neurooncol.* **63**, 163-171; Rosini, P., et al. (2002) *Prostate* **53**, 310-321; Yura, Y., et al. (2001) *J. Oral. Pathol. Med.* **30**, 159-167]. También se ha demostrado que la actividad de FGFs está ligada a la resistencia de las células tumorales a drogas anticancerosas, siendo posible revertir dicha resistencia mediante la inactivación de FGFs [Song, S., et al. (2000) *PNAS* **97**, 8658-8663, Pardo, O.E., et al. (2003) *Mol. Cell. Biol.* **23**, 7600-7610; Zhang, Y., et al. (2001) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **299**, 426-433; Song, S., et al. (2001) *Cancer Res.* **61**, 6145-6150]. En consecuencia, además del efecto antiangiogénico, la inhibición de la actividad de FGFs tiene otros efectos potencialmente positivos en la terapia antitumoral.

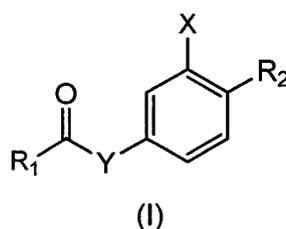
Existen numerosos agentes antiangiogénicos en diferentes estados de desarrollo clínico para oncología [Krueger, E.A., et al. (2001) *Seminars in Oncology* **28**, 570-576], de los que un considerable número son polipéptidos que el organismo utiliza para contrarrestar el efecto de los reguladores positivos de la angiogénesis [Hagedorn, M. & Bikfalvi, A. (2000) *Crit. Rev. Onc. Hemat.* **34**, 89-110]. Sin embargo, cuando dichos polipéptidos se comparan con compuestos de peso molecular considerablemente inferior, se ponen de manifiesto sus inconvenientes farmacológicos.

Sigue existiendo, por tanto, la necesidad de encontrar compuestos no polipeptídicos que tengan actividad inhibitoria de la actividad de los FGFs y que sean potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades angiodependientes, tumorales y no tumorales.

Los inventores de la presente han observado que ciertos derivados de 1,4-dihidroxibenceno son inhibidores de la actividad proliferativa inducida por bFGF sobre

células endoteliales. Por tanto, dichos compuestos son potencialmente útiles en el tratamiento del cáncer, especialmente en el tratamiento de tumores sólidos. Asimismo, dichos derivados del ácido gentísico y del dobesilato son también potencialmente útiles en el tratamiento de otras enfermedades no-tumorales angio-dependientes, por ejemplo, artritis reumatoide, endometriosis, obesidad, arterioesclerosis, restenosis, psoriasis, etc.

Por tanto, un primer aspecto de esta invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o una de sus sales, solvatos, formas polimórficas, estereoisómeros o profármacos farmacéuticamente aceptables



en donde:

X es un grupo de fórmula SO_3M o COZR^4 , donde:

M es H o metal alcalino;

15 Z es O o NR^4 , en el que R^4 es H o un radical alquilo C_{1-6} ;

Y es O o NH;

R^1 es un grupo R^3COOM , en el que R^3 es un diradical alifático o aromático $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ y M tiene el mismo significado que el indicado anteriormente;

R^2 es H, OR^4 o NHR^4 , en el que R^4 tiene el mismo significado que el indicado anteriormente.

20

Un segundo aspecto de esta invención se refiere a la composición farmacéutica que comprende al menos compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, solvatos, formas polimórficas, estereoisómeros o profármacos junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 Un tercer aspecto de esta invención se refiere al uso de dichos compuestos de fórmula (I) en la prevención o el tratamiento de patologías dependientes de la actividad biológica de al menos uno de los FGFs en un mamífero.

30 En otros aspectos adicionales, esta invención se refiere al uso de los derivados de fórmula (I) para aumentar la sensibilidad de las células cancerosas a la quimioterapia o radioterapia, así como su utilización en la elaboración de un kit diagnóstico de patologías vinculadas con la actividad biológica de los FGFs.

Los términos "alquilo C₁-C₆", "alquilo C₁-C₄" y "alquilo C₁-C₃" se refieren a radicales derivados de hidrocarburos saturados, lineales o ramificados, de 1 a 6, 1 a 4 o 1 a 3 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, etc.

Los términos "diradical alifático o aromático C₁ - C₁₀" y "diradical alifático C₁-C₅" y "diradical alifático C₁-C₃" se refieren a derivados de hidrocarburos alifáticos o aromáticos de 1 a 10 átomos de carbono con dos centros radicales, por ejemplo metileno, etano-1,2-diilo (dimetileno), propano-1,3-diilo (trimetileno), etc.

El término "formas polimórficas" incluye cualquier forma cristalina o amorfa de un compuesto de fórmula (I) que sea farmacéuticamente aceptable.

El término "solvato" incluye cualquier forma cristalina de un compuesto de fórmula (I) que tenga moléculas de cualquier solvente incluidas en el retículo cristalino y que sea farmacéuticamente aceptable. En particular, el término "hidrato" se refiere a cualquier forma cristalina que incluye moléculas de agua.

El término "sales o profármacos farmacéuticamente aceptables" incluye cualquier sal, éster, amida, etc. susceptible de ser utilizada en formas farmacéuticas y que es capaz de proporcionar in vivo, directa o indirectamente, un compuesto de fórmula (I). La naturaleza de la sal no es crítica siempre y cuando sea farmacéuticamente aceptable.

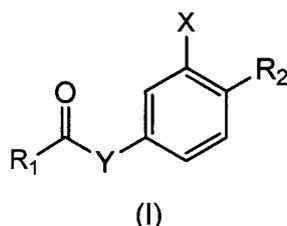
Las sales del compuesto de fórmula (I) pueden obtenerse a partir de ácidos o bases, orgánicos o inorgánicos, por métodos convencionales bien conocidos por los técnicos en la materia, haciendo reaccionar el ácido o la base apropiado con el compuesto de fórmula (I).

Los profármacos pueden obtenerse, por ejemplo, a partir de un grupo hidroxilo libre que es convertido en un éster o de un grupo amino que es convertido en una amida, mediante procedimientos bien conocidos por los técnicos en la materia, haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) con un ácido carboxílico, un anhídrido o un haluro de ácido en presencia de una base o un catalizador.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Entre los compuestos de fórmula (I) se encuentran derivados del ácido gntísico [compuestos de fórmula (I) en los que X es COZR⁴] y derivados del dobesilato [compuestos de fórmula (I) en los que X es SO₃M].

Una realización de la presente invención se refiere a derivados del ácido gntísico de fórmula (I), o una de sus sales, solvatos, formas polimórficas, estereoisómeros o profármacos farmacéuticamente aceptables,



en donde:

X es un grupo de fórmula COZR^4 , en el que Z es O y R^4 es H o un radical alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$;

5 Y es O;

R^1 es un grupo R^3COOM , en el que R^3 es un diradical alifático $\text{C}_1\text{-C}_5$ y M es H o metal alcalino;

R^2 es un grupo OR^4 , en el que R_4 tiene el mismo significado que el señalado anteriormente.

10

En una realización particular, el compuesto de fórmula (I) es un derivado del ácido gentísico en donde:

X es un grupo de fórmula COZR^4 , en el que Z es O y R^4 un radical alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$;

Y es O;

15 R^1 es un grupo R^3COOM , en el que R^3 es un diradical alifático $\text{C}_1\text{-C}_3$ y M es H o metal alcalino;

R^2 es un grupo OH;

o una de sus sales, solvatos, formas polimórficas, isómeros o profármacos farmacéuticamente aceptables.

20

Compuestos preferidos de la serie de los derivados del ácido gentísico incluyen:

Ácido 3-[4-hidroxi-3-(metoxicarbonil)fenoxi]-3-oxopropanoico

Ácido 4-[4-hidroxi-3-(metoxicarbonil)fenoxi]-4-oxobutanoico

25

Los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener por métodos convencionales de síntesis (Ejemplo 2). Los precursores de estos compuestos se obtienen de fuentes comerciales.

30

Los compuestos de fórmula (I) tienen la capacidad de inhibir la actividad del bFGF sobre las células endoteliales (Ejemplo 1), un proceso clave para inducir la formación de la red vascular, lo que les hace potencialmente útiles en el tratamiento del cáncer y en el tratamiento de enfermedades no-tumorales angio-dependientes.

Dichos compuestos de fórmula (I) pueden ser empleados particularmente para el tratamiento de tumores sólidos [Rosti, G., et al. (2002) *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **41**, 129-240], por ejemplo, cáncer de mama, próstata, etc. Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) pueden ser utilizados para el tratamiento de otras enfermedades angio-
5 dependientes, por ejemplo, restenosis, aterosclerosis, hipertensión pulmonar primaria, asma, enfermedad inflamatoria intestinal, obesidad, endometriosis, ovarios quísticos, psoriasis, dermatitis alérgica, retinopatía diabética, artritis reumatoide, sinovitis, entre otras.

El uso de los compuestos de fórmula (I) en la elaboración de una composición
10 farmacéutica constituye un aspecto adicional de esta invención.

La composición farmacéutica proporcionada por esta invención comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I), junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Dicha composición farmacéutica es útil para su administración y/o aplicación en el cuerpo de un mamífero, preferiblemente el
15 ser humano, para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades mediadas por al menos uno de los FGFs.

En particular, la composición que contiene al menos uno de los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar para tratar cáncer, particularmente tumores sólidos o, alternativamente, enfermedades no-tumorales angio-dependientes, por ejemplo artritis
20 reumatoide, endometriosis, obesidad, arterioesclerosis, restenosis, o psoriasis, por cualquier medio que permita el contacto entre el compuesto de fórmula (I) y el sitio de acción del mismo en el cuerpo de un mamífero, preferiblemente el hombre.

La cantidad de compuesto de fórmula (I) terapéuticamente eficaz que debe administrarse así como su dosificación para tratar un estado patológico con los
25 compuestos de fórmula (I) dependerá de numerosos factores, entre los que se encuentran la enfermedad a tratar, la edad, el estado del paciente, la severidad de la enfermedad, la ruta y frecuencia de administración, el compuesto de fórmula (I) a utilizar, etc.

Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula (I) proporcionadas por esta invención pueden presentarse en cualquier forma de
30 administración que se considere adecuada, por ejemplo, sólida o líquida, y pueden administrarse por cualquier vía apropiada, por ejemplo, por vía oral, parenteral, rectal o tópica, para lo cual incluirán los excipientes farmacéuticamente aceptables necesarios para la formulación de la forma de administración deseada. Una revisión de las distintas formas farmacéuticas de administración de medicamentos y de los excipientes necesarios
35 para la obtención de las mismas puede encontrarse, por ejemplo, en el "Tratado de Farmacia Galénica", C. Faulí i Trillo, 1993, Luzán 5, S.A. Ediciones, Madrid.

Otros agentes activos, por ejemplo anticancerígenos, pueden ser empleados junto con un compuesto de fórmula (I). Los distintos agentes activos pueden ser administrados simultáneamente, en una única formulación o en varias, o secuencialmente.

5

El empleo de los derivados de fórmula (I) para aumentar la sensibilidad de las células cancerosas a la quimioterapia o radioterapia así como su uso en la elaboración de un kit diagnóstico de enfermedades o condiciones vinculadas con la actividad biológica FGF, constituyen otros aspectos adicionales de esta solicitud.

10

Los siguientes ejemplos ilustran la invención y no deben ser considerados limitativos del alcance de la misma.

EJEMPLO 1

15

Inhibición de la actividad proliferativa celular inducida por bFGF

1.1 Compuestos ensayados

20

En la Tabla 1 se relacionan los compuestos ensayados, mientras que su preparación se describe en el Ejemplo 2.

Tabla 1

Código	Nombre químico
C25	Ácido 3-[4-hidroxi-3-(metoxicarbonil)fenoxi]-3-oxopropanoico
C26	Ácido 4-[4-hidroxi-3-(metoxicarbonil)fenoxi]-4-oxobutanoico

1.2 Ensayo de inhibición de la proliferación celular inducida por bFGF

25

Se ha evaluado la respuesta inhibitoria de la actividad proliferativa del bFGF sobre cultivos celulares de células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC), mediante el procedimiento descrito en [Gospodarowicz, D., et al. (1978) *J. Cell. Biol.* **77**, 774-788] y Mohammadi, M., et al. (1998) *EMBO J.* **17**, 5896-5904] que consiste, brevemente, en incubar concentraciones crecientes del compuesto a ensayar y/o el vehículo con HUVEC (1x10⁵/ml) en presencia de heparina (10 mg/ml) a 37 °C durante 48 h. A continuación, se añade colorante Calcein AM (5 mg/ml en HBSS) y se mantiene en cultivo durante un tiempo adicional de 50 min. Finalmente, se mide la fluorescencia en un lector de microplacas.

30

Una estimulación de proliferación celular inducida por el compuesto ensayado mayor o igual al 50%, relativa a la respuesta del control bFGF 1 nM, indica una significativa actividad agonista. Una supresión inducida por el compuesto ensayado de la proliferación celular inducida por bFGF 0,1 nM mayor o igual al 50%, indica una significativa actividad antagonista. Los compuestos son ensayados a concentraciones de 10, 1, 0,1, 0,01 y 0,001 mM.

1.3 Resultados

En la Tabla 2 se resumen los resultados de los ensayos de inhibición de proliferación celular inducida por bFGF sobre células endoteliales en cultivo antes descrito.

Tabla 2

Código	IC₅₀ (μM)
C25	139
C26	126

Estos resultados ponen de manifiesto que ambos compuestos inhiben la proliferación de células endoteliales inducida por bFGF.

EJEMPLO 2

20 **Preparación de los compuestos ensayados**

2.1 Síntesis de intermediarios

A una disolución de ácido 3-(benciloxi)-3-oxopropanoico o 4-(benciloxi)-4-oxobutanoico (4.3 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (10 mL), se le añaden DCC (4.3 mmol) y DMAP (0.4 mmol) bajo atmósfera de argón y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 min. A continuación, se adiciona una disolución de 2,5-dihidroxibenzoato de metilo (3.0 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (5 mL) a 0 °C y la mezcla de reacción se agita durante 2 h a esta temperatura y 14 h más a temperatura ambiente. La dicitclohexilurea se elimina por filtración y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se resuspende en agua (50 mL) y se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 40 mL). El combinado de fases orgánicas se seca (Na₂SO₄), se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purifica por cromatografía en columna para obtener los ésteres bencilicos correspondientes como aceites.

Malonato de bencilo y 4-hidroxi-3-(metoxicarbonil)fenilo

Cromatografía: Hexano/AcOEt, 9:1.

Rendimiento: 41%. Rf (Hexano/AcOEt, 7:3): 0.57.

5 IR (KBr, cm^{-1}): 3196, 1769, 1739, 1682, 1621, 1591, 1485.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz, δ): 3.60 (s, 2H, CH_2), 3.94 (s, 3H, CH_3), 5.19 (s, 2H, CH_2Ph), 6.96 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, H_{Ar}), 7.14 (dd, 1H, $J = 9.0, 2.9$ Hz, H_{Ar}), 7.32-7.40 (m, 5H, Ph), 7.57 (d, 1H, $J = 2.9$ Hz, H_{Ar}), 10.69 (s, 1H, OH).

10 ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz, δ): 41.5 (CH_2), 52.5 (CH_3), 67.6 (CH_2), 112.4 (C), 118.6 (CH), 122.1 (CH), 128.4 (2CH), 128.6 (CH), 128.7 (2CH), 129.1 (CH), 135.1 (C), 142.1 (C), 159.6 (C), 165.2 (CO), 165.9 (CO), 169.8 (CO).

Succinato de bencilo y 4-hidroxi-3-(metoxicarbonil)fenilo

Cromatografía: Hexano/AcOEt, 85:15.

15 Rendimiento: 66%. Rf (Hexano/AcOEt, 7:3): 0.49.

IR (KBr, cm^{-1}): 3174, 1760, 1736, 1681, 1620, 1591, 1485.

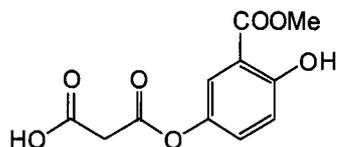
^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz, δ): 2.78-2.93 (m, 4H, 2 CH_2), 3.95 (s, 3H, CH_3), 5.18 (s, 2H, CH_2Ph), 6.97 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, H_{Ar}), 7.14 (dd, 1H, $J = 9.0, 2.9$ Hz, H_{Ar}), 7.30-7.40 (m, 5H, Ph), 7.57 (d, 1H, $J = 2.9$ Hz, H_{Ar}), 10.67 (s, 1H, OH).

20 ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz, δ): 29.1 (CH_2), 29.2 (CH_2), 52.5 (CH_3), 66.8 (CH_2), 112.3 (C), 118.5 (CH), 122.1 (CH), 128.3 (2CH), 128.4 (CH), 128.6 (2CH), 129.3 (CH), 135.7 (C), 142.3 (C), 159.4 (C), 170.0 (CO), 171.2 (CO), 171.9 (CO).

2.2 Síntesis de compuestos de fórmula (I)

25 A una disolución de malonato o succinato de bencilo y 4-hidroxi-3-(metoxicarbonil)fenilo (0.3 mmol) en etanol absoluto (9 mL), se le añade hidróxido de paladio al 10% (54 mg) y la mezcla se hidrogena durante 3 h con una presión inicial de hidrógeno de 35 p.s.i. Se filtra sobre celita, se lava con CH_2Cl_2 y los disolventes se eliminan a presión reducida para obtener los ácidos carboxílicos de interés como

30 sólidos blancos y con rendimiento cuantitativo.

Ácido 3-[4-hidroxi-3-(metoxicarbonil)fenoxi]-3-oxopropanoico (C25)

Punto de fusión: 94-95 °C.

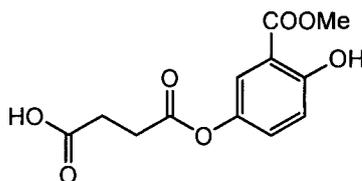
Rf (CH₂Cl₂/EtOH, 9:1): 0.70.

5 IR (KBr, cm⁻¹): 3168, 1763, 1732, 1681, 1621, 1592, 1486.

¹H-RMN (Acetona-d₆, 300 MHz, δ): 3.68 (s, 2H, CH₂), 3.98 (s, 3H, CH₃), 7.03 (d, 1H, J = 9.0 Hz, H_{Ar}), 7.35 (dd, 1H, J = 9.0, 2.9 Hz, H_{Ar}), 7.60 (d, 1H, J = 2.9 Hz, H_{Ar}).

¹³C-RMN (Acetona-d₆, 75 MHz, δ): 41.9 (CH₂), 53.2 (CH₃), 113.2 (C), 119.2 (CH), 123.0 (CH), 130.5 (CH), 143.5 (C), 160.2 (C), 166.7 (CO), 168.3 (CO), 170.6 (CO).

10

Ácido 4-[4-Hidroxi-3-(metoxicarbonil)fenoxi]-4-oxopropanoico (C26)

Punto de fusión: 119-120 °C.

Rf (Hexano/AcOEt, 7:3): 0.14.

15 IR (KBr, cm⁻¹): 3211, 1785, 1714, 1681, 1621, 1486.

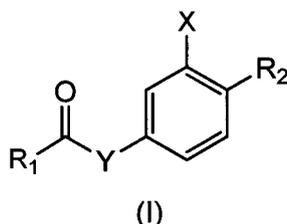
¹H-NMR (Acetona-d₆, 300 MHz, δ): 2.70-2.76 (m, 2H, CH₂), 2.83-2.90 (m, 2H, CH₂), 3.98 (s, 3H, CH₃), 7.00 (d, 1H, J = 9.0 Hz, H_{Ar}), 7.31 (dd, 1H, J = 9.0, 2.9 Hz, H_{Ar}), 7.57 (d, 1H, J = 2.9 Hz, H_{Ar}).

20 ¹³C-NMR (Acetona-d₆, 75 MHz, δ): 33.6 (CH₂), 33.9 (CH₂), 57.5 (CH₃), 117.4 (C), 123.3 (CH), 127.4 (CH), 135.0 (CH), 148.0 (C), 164.3 (C), 175.0 (CO), 176.4 (CO), 178.3 (CO).

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)

5



o una de sus sales, solvatos, formas polimórficas, estereoisómeros o profármacos farmacéuticamente aceptables.

en donde:

10 X es un grupo de fórmula SO_3M o COZR^4 , donde:

M es H o metal alcalino;

Z es O o NR^4 , en el que R^4 es H o un radical alquilo C_{1-6} ;

Y es O o NH;

R^1 es un grupo R^3COOM , en el que R^3 es un diradical alifático o aromático $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ y

15 M tiene el mismo significado que el indicado anteriormente;

R^2 es H, OR^4 o NHR^4 , en el que R^4 tiene el mismo significado que el indicado anteriormente

2. Compuesto según reivindicación 1 en el que:

20

X es un grupo de fórmula COZR^4 , en el que Z es O y R^4 es H o un radical alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$
Y es O;

R^1 es un grupo R^3COOM , en el que R^3 es un diradical alifático $\text{C}_1\text{-C}_5$ y M es H o metal alcalino;

25 R^2 es un grupo OR^4 , en el que R^4 tiene el mismo significado que el señalado anteriormente

3. Compuesto según la reivindicación 2 en el que:

30 X es un grupo de fórmula COZR^4 , en el que Z es O y R^4 un radical alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$;
Y es O;

R^1 es un grupo R^3COOM , en el que R^3 es un diradical alifático $\text{C}_1\text{-C}_3$ y M es H o metal alcalino;

R^2 es un grupo OH.

35

4. Compuesto según la reivindicación 3 seleccionado del grupo formado por los ácidos 3-[4-hidroxi-3-(metoxicarbonil)fenoxi]-3-oxopropanoico y 4-[4-hidroxi-3-(metoxicarbonil)fenoxi]-4-oxobutanoico.

5 5. Composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I), según se ha definido en las reivindicaciones anteriores, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 6. Uso de un compuesto de fórmula (I), según se ha definido en las reivindicaciones 1 a 4, en la preparación de una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de una patología mediada por al menos un FGF en un mamífero.

15 7. Uso según la reivindicación 6 en la preparación de una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de cáncer.

8. Uso según la reivindicación 6 en la preparación de una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de enfermedades no tumorales angio-dependientes.



- ②① N.º solicitud: 201101364
 ②② Fecha de presentación de la solicitud: 27.12.2011
 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
A	WO 2008020039 A2 (ACTION MEDICINES) 21.02.2008, reivindicaciones 1-14; páginas 20-23,26-31.	1-8
A	I S FERNÁNDEZ et al., Journal Biological Chemistry, abril 2010, vol 285, nº 15, págs 11714-11729. "Gentisic acid heads a new class of in vivo fibroblast growth factor inhibitors".	1-8

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:

<p>Fecha de realización del informe 11.03.2013</p>	<p>Examinador M. P. Fernández Fernández</p>	<p>Página 1/4</p>
---	--	------------------------------

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07C309/42 (2006.01)

C07C65/05 (2006.01)

A61K31/095 (2006.01)

A61K31/192 (2006.01)

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

C07C, A61K

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

INVENES, EPODOC, WPI, CAS, REGISTRY

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 11.02.2013

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-8	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-8	SI
	Reivindicaciones	NO

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

Base de la Opinión.-

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

1. Documentos considerados.-

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

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2008020039 A2 (ACTION MEDICINES)	21.02.2008

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

La solicitud se refiere a los derivados de ácido gentísico y dobesilato de fórmula (I) de la reivindicación 1, más concretamente a los derivados del ácido gentísico de las reivindicaciones 2-4, la composición farmacéutica (reivindicación 5) que comprende un compuesto de fórmula (I) y su uso (reivindicaciones 6-8) para la prevención o tratamiento de una enfermedad mediada por un FGF (factor de crecimiento de fibroblastos).

El documento D1 divulga derivados del ácido gentísico y de dobesilato para el tratamiento de enfermedades relacionadas con factores de crecimiento de fibroblastos, tales como fibrosis y cáncer, ver reivindicaciones 1-14 y páginas 20-23 y 26-31. Los compuestos de fórmula (I) de la solicitud presentan el sustituyente en la posición 5 del anillo de benceno distinto a los divulgados en D1, por lo que se consideran nuevos; por otra parte se considera que la invención descrita en la solicitud tiene actividad inventiva pues para un técnico en la materia no sería evidente evaluar la influencia de los sustituyentes en la fórmula base para la inhibición de los FGF sin disponer de los resultados experimentales correspondientes.

En vista del estado de la técnica se considera que las reivindicaciones 1-8 de la solicitud cumplen las condiciones de novedad y actividad inventiva previstas en los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.