(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 569 418**

(21) Número de solicitud: 201431627

(51) Int. Cl.:

| | |
|---|---|
| ***C07C 39/15*** | (2006.01) |
| ***C07C 15/18*** | (2006.01) |
| ***C07C 211/45*** | (2006.01) |
| ***C07C 215/82*** | (2006.01) |
| ***C07C 25/18*** | (2006.01) |
| ***A61K 31/05*** | (2006.01) |
| ***A61K 31/138*** | (2006.01) |
| ***A61P 31/04*** | (2006.01) |

(12) INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA R1

(22) Fecha de presentación:

**06.11.2014**

(43) Fecha de publicación de la solicitud:

**10.05.2016**

(88) Fecha de publicación diferida del informe sobre el estado de la técnica:
**02.11.2016**

(71) Solicitantes:

**CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (CSIC) (40.0%)**
**C/ Serrano, 117**
**28006 Madrid ES;**
**WAGENINGEN UNIVERSITEIT (25.0%) y**
**INHIBOX LIMITED (35.0%)**

(72) Inventor/es:

**MARINA MORENO, Alberto;**
**VELIKOVA, Nadya Raykoba;**
**FINN, Paul William;**
**FULLE, Simeone y**
**WELLS, Jerry**

(74) Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

(54) Título: **Inhibidores de la histidina quinasa con actividad antibacteriana**

(57) Resumen:
Inhibidores de la histidina guinasa con actividad antibacteriana.
La presente invención se refiere a un grupo de compuestos con actividad inhibidora de la autofosforilación y actividad antibacteriana frente a diferentes bacterias como Staphylococcus aureus y Staphylococcus epidermidis entre otras, y al uso de dichos compuestos para la fabricación de antibióticos.

ES 2 569 418 R1

OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(21) N.º solicitud: 201431627

(22) Fecha de presentación de la solicitud: 06.11.2014

(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 | GARIBOTTO, F.M. et al. "Synthesis and antifungal activity of *N*-aryl-*N*-benzylamines and of their homoallyl analogues". ARKIVOC 2011, Volumen vii, páginas 149-161. Ver página 149, resumen; página 151, figura 3; página 152, tabla 1. | 1-30 |
| X | SUVIRE, F.D. et al. "Structure-activity relationship study of homoallylamines and related derivatives acting as antifungal agents". Bioorganic & Medicinal Chemistry 2006, Volumen 14, páginas 1851-1862. [Disponible en línea el 10.11.2005]. Ver página 1851, resumen; página 1853, tabla 1. | 1-30 |
| X | LÜBBERS, T. et al. "Design, synthesis and structure-activity relationship studies of new phenolic DNA gyrase inhibitors". Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, Volumen 17, páginas 4708-4714. [Disponible en línea el 22.12.2006]. Ver página 4708, resumen; página 4709, tabla 1. | 1-30 |
| X | BAEK, S.-H. et al. "Antimicrobial Chlorinated Bibenzyls from Liverwort *Riccardia marginata*." Journal of Natural Products 2004, Volumen 67, páginas 718-720. [Disponible en línea el 25.02.2004]. Ver página 718, resumen y figura; página 719, tabla 2. | 1-30 |
| X | LI, Z.-L. et al. "Design, synthesis and biological evaluation of urea derivatives from *o*-hydroxybenzylamines and phenylisocyanate as potential FabH inhibitors". Bioorganic & Medicinal Chemistry 2011, Volumen 19, páginas 4413-4420. [Disponible en línea el 25.06.2011]. Ver página 4413, resumen; página 4414, esquema 1, compuestos **11-16**; página 4417, conclusiones. | 1-30 |
| X | FAGBOUN, D.E. et al. "Dihydrostilbene phytoalexins from *Dioscorea rotundata*". Phytochemistry 1987, Volumen 26, Número 12, páginas 3187-3189. Ver página 3187, resumen y figura. | 1-30 |

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** | **Examinador** | **Página** |
|---|---|---|
| 1410.2016 | G. Esteban García | 1/6 |

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

***C07C39/15*** (2006.01)
***C07C15/18*** (2006.01)
***C07C211/45*** (2006.01)
***C07C215/82*** (2006.01)
***C07C25/18*** (2006.01)
***A61K31/05*** (2006.01)
***A61K31/138*** (2006.01)
***A61P31/04*** (2006.01)

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

C07C, 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,TXTE,REGISTRY,HCAPLUS,NPL,XPESP,MEDLINE,BIOSIS,CHEMSPIDER,PUBCHEM,PUBMED,GOOGLE PATENTS,GOOGLE SCHOLAR

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 14.10.2016

**Declaración**

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)** | Reivindicaciones | 2,3,6,11,13-27,30 | **SI** |
| | Reivindicaciones | 1,4,5,7-10,12,28,29 | **NO** |
| **Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)** | Reivindicaciones | | **SI** |
| | Reivindicaciones | 1-30 | **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 | GARIBOTTO, F.M. et al. ARKIVOC 2011, Vol. viii, pp. 149-161 | 2011 |
| D02 | SUVIRE, F.D. et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry 2006, Vol. 14, pp. 1851-1862 | 10.11.2005 |
| D03 | LÜBBERS, T. et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, Vol. 17, pp.4708-4714 | 22.12.2006 |
| D04 | BAEK, S.-H. et al. Journal of Natural Products 2004, Vol. 67, pp. 718-720 | 25.02.2004 |
| D05 | LI, Z.-L. et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry 2011, Vol. 19, pp. 4413-4420 | 25.06.2011 |
| D06 | FAGBOUN, D.E. et al. Phytochemistry 1987, Vol. 26, Nº 12, pp. 3187-3189. | 1987 |

**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 (**I**) o de fórmula (**II**) para la fabricación de un antibiótico y una **composición** farmacéutica que los comprende.

**Novedad** (Artículo 6.1 de la Ley de Patentes 11/1986):

El documento D01 divulga una serie de *N*-aril-*N*-bencilaminas de fórmula general **A** que se engloban dentro de la fórmula general **I** de la invención, cuando en ésta X es NH y $R_1$-$R_4$ son H (ver página 151, figura 3), y que presentan actividad antifúngica (ver página 149, resumen). En concreto, se divulgan los compuestos halogenados **8**, **9** y **10**, en los que $R_5$ es Cl, Br y F, respectivamente, en la fórmula **I** de la invención (ver página 152, tabla 1).

Por tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones **1**, **4**, **7**, **8**, **10** no es nuevo según lo divulgado en el documento D01.

El documento D02 divulga una serie de aminas aromáticas con actividad antifúgica (ver página 1851, resumen), entre las que se encuentran las de fórmula general **I** que, cuando X es CH y $R_1$, $R_2$ y $R_3$ son H, responden a la fórmula general **I** de la invención (ver página 1853, tabla 1). Entre los compuestos ensayados se halla el compuesto **12**, en el que todos los sustituyentes $R_1$-$R_5$ de la fórmula de la invención son H.

Por lo tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones **1**, **4**, **8**, **10**, **12** no presenta novedad a la luz de lo divulgado en el documento D02.

El documento D03 divulga una serie de *o*-hidroxibencilaminas de fórmula **3**, con el mismo esqueleto que la fórmula general **I** de la invención, cuando en ésta X es NH (ver página 4709, tabla 1), y con actividad antibacteriana frente a cepas de bacterias Gram-positivas, debido a su actividad inhibitoria de la ADN girasa de *E. coli* (ver página 4708, resumen). Uno de los compuestos ensayados es **3h**, que se incluye dentro de la fórmula general **I** de la invención, cuando en ésta X es NH, $R_1$ y $R_2$ son OH, $R_3$ y $R_4$ son H y $R_5$ es Cl.

En consecuencia, se considera que el objeto de las reivindicaciones **1**, **5**, **7**-**9**, **28**, **29** no presenta novedad a la luz de lo divulgado en el documento D03.

**Actividad inventiva** (Artículo 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986):

Las reivindicaciones **2**-**7**, **9**-**27** se refieren al uso de compuestos de fórmulas generales **I** y **II** y de una serie de compuestos concretos para la fabricación de un antibiótico. Se considera que el ensayo de dichos sustituyentes, o de los compuestos concretos, en la búsqueda de compuestos biológicamente activos forma parte de la actividad rutinaria del experto en la materia, por lo que no es posible reconocer actividad inventiva para dichas reivindicaciones, teniendo en cuenta lo divulgado en cada uno de los documentos D01, D02 y D03.

Por otro lado, las reivindicaciones **28** y **29** se refieren al uso de los compuestos de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de infecciones causadas por bacterias.

Se considera igualmente que el experto en la materia, a la luz de lo divulgado en cada uno de los documentos D01 y D02, conocida la actividad antifúngica de los compuestos de la invención, se plantearía el ensayo de éstos para el tratamiento de infecciones provocadas por bacterias.

Por último, la reivindicación **30** se refiere a las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención. Aunque los documentos D01 y D02 no divulguen explícitamente estas composiciones, no es posible reconocer para ellas actividad inventiva, teniendo en cuenta que sí se halla divulgada la actividad biológica de los compuestos de la invención.

Por tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones **2**, **3**, **5**, **6**, **9**, **11**-**30** no presenta actividad inventiva respecto a lo divulgado en el documento D01.

De la misma manera, se considera que el objeto de las reivindicaciones **2**, **3**, **5**-**7**, **9**, **11**, **13**-**30** no posee actividad inventiva según lo divulgado en el documento D02.

Igualmente, se considera que el objeto de las reivindicaciones **2**-**4**, **6**, **10**-**27**, **30** no presenta actividad inventiva a la luz de lo divulgado en el documento D03.

El documento D04 divulga una serie de compuestos derivados de bibencilo (1,2-difeniletano) aislados de *Riccardia marginata* que presentan actividad antimicrobiana frente a *Bacillus subtilis*, *Candida albicans* y *Trichophyton mentagrophytes* (ver página 718, resumen; página 719, tabla 2). Estos compuestos presentan el mismo esqueleto que la fórmula general **I** de la invención, cuando en ésta X es CH y los sustituyentes $R_4$-$R_6$ son H (ver página 718, figura). Los compuestos divulgados poseen un grupo hidroxilo y, en la mayoría de los casos, un átomo de cloro como sustituyentes en uno de los anillos.

La diferencia existente entre los compuestos divulgados en el documento D04 y los compuestos de la invención es que los sustituyentes se encuentran en distintas posiciones del anillo aromático. Además, la cadena de etilo que une los dos anillos bencénicos no se encuentra sustituido (el sustituyente $R_6$ de la fórmula de la invención es H, en lugar de alquilo C1-C4).

El problema técnico objetivo que subyace en la invención es la provisión de compuestos que actúen como antibióticos.

Se considera que el experto en la materia se plantearía, dentro de su actividad rutinaria y con razonables expectativas de éxito, la introducción de sustituyentes habituales en el estado de la técnica en las diferentes posiciones de los anillos aromáticos sobre un esqueleto similar al de otros antibióticos conocidos, sin que ello requiriera el ejercicio de actividad inventiva por su parte. Por este motivo, en ausencia de un efecto inesperado y teniendo en cuenta además que el efecto antibiótico no está demostrado en todo el alcance de las reivindicaciones, no es posible reconocer actividad inventiva para estos compuestos.

En consecuencia, se considera que el objeto de las reivindicaciones **1-30** carece de actividad inventiva a la luz de lo divulgado en el documento D04.

El documento D05 divulga una serie de compuestos con estructura de *o*-hidroxibencilaminas, que poseen el mismo esqueleto que la fórmula general **I** de la invención, cuando en ésta X es NH y los sustituyentes $R_2$ y $R_4$ son H (ver página 4414, esquema 1, compuestos **11-16**). Estos compuestos, que presentan actividad frente a *E. coli*, *B. subtilis*, *P. fluorescence* y *S. aureus* (ver página 4413, resumen; página 4417, conclusiones), presentan un grupo hidroxilo y, en la mayoría de los casos, al menos un halógeno como sustituyentes de los anillos bencénicos.

El documento D06 divulga también una serie de compuestos derivados de bifenilo de fórmulas **1-3**, aislados de *Dioscorea rotundata*, que exhiben actividad antifúngica y/o antibacteriana contra *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Psudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli* (ver página 3187, resumen y figura). Estos compuestos, que poseen el mismo esqueleto que la fórmula general **I** de la invención, cuando en ésta X es $CR_6$, y sustituyentes similares, se diferencian de los compuestos de la invención en que $R_6$ es H, en lugar de alquilo C1-C4.

Siguiendo un razonamiento análogo al explicado para D04, se considera que el objeto de las reivindicaciones **1-30** no presenta actividad inventiva a la luz de lo divulgado en cada uno de los documentos D05 y D06 tomados por separado.

En conclusión, se considera que el conjunto de las reivindicaciones **1-30** no reúne los requisitos de novedad y actividad inventiva establecidos en los Artículos 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.