

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



①Número de publicación: 2 587 137

21) Número de solicitud: 201500274

(51) Int. Cl.:

A61K 31/4353 (2006.01) **A61P 25/28** (2006.01)

(12)

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

R1

(22) Fecha de presentación:

20.04.2015

(43) Fecha de publicación de la solicitud:

20.10.2016

Recha de publicación diferida del informe sobre el estado de la técnica: 01.06.2017

(71) Solicitantes:

FUNDACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA (75.0%) C/ Diego de León 62 28006 Madrid ES; UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID (16.0%) y UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID (9.0%)

(72) Inventor/es:

ABRIL COMESAÑA, Sheila; GARCÍA LÓPEZ, Manuela; RAMOS GARCÍA, Maria Teresa; MENÉNDEZ RAMOS, José Carlos; GARCIA GARCIA, Antonio; LEÓN MARTÍNEZ, Rafael; GAMEIRO ROS, Isabel; TENTI, Giammarco; MICHALSKA, Patrycja y BUENDÍA ABAITUA, Izaskun

(4) Título: Uso de los compuestos derivados de 3-alquil-4-aril-1,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo [4',3':5,6]pirano[2,3-b]quinolin-5-amina como inhibidores duales de GSK3β - AChE e inductores de Nrf2 para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas

(57) Resumen:

La presente invención se refiere al uso de derivados de 3 - a l q u i l - 4 - a r i l - 1 , 4 , 6 , 7 , 8 , 9 - hexahidropirazolo[4',3':5,6]pirano[2,3-b]quinolin-5-amina con actividad inhibidora dual de las enzimas g l u c ó g e n o - s i n t a s a - q u i n a s a 3 β y acetilcolinesterasa, capacidad inductora del factor de transcripción Nrf2, y capacidad neuroprotectora. Otro aspecto de la invención se refiere al uso de los derivados objeto de esta invención para el tratamiento de enfermedades en cuya patogénesis interviene la actividad anormal de estas enzimas en conjunto y/o el estrés oxidativo y/o enfermedades que cursen con desregulación de la actividad de genes de fase II activados por el factor Nrf2, como las enfermedades



(21) N.º solicitud: 201500274

22 Fecha de presentación de la solicitud: 20.04.2015

32 Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤ Int. Cl.:	A61K31/4353 (2006.01)
	A61P25/28 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados		Reivindicaciones afectadas
X	Khoobi Mehdi et al NEW TETRAC CONTAINING PYRANO[2,3-C]PYI BIOLOGICAL ASSESSMENT AND European Journal of Medicinal Che [recuperadoel 25/04/2017]. ISSN 0 Figura 1, tabla 1, compuestos 7a-l, conclusión, Figura 1, tabla 1, comp	1-20	
A	US 2005209297 A1 (SANNER MA Página 16, apartado 500, reivindica		1-20
X: d Y: d r A: re	egoría de los documentos citados e particular relevancia e particular relevancia combinado con ot nisma categoría efleja el estado de la técnica	de la solicitud E: documento anterior, pero publicado después d de presentación de la solicitud	
	para todas las reivindicaciones	para las reivindicaciones nº:	
Fecha de realización del informe 18.05.2017		Examinador H. Aylagas Cancio	Página 1/4

INFORME DEL ESTADO DE LA TÉCNICA Nº de solicitud: 201500274 Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación) A61K, A61P 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, EMBASE, MEDLINE, NPL, BIOSIS, XPESP, REGISTRY, HCAPLUS

OPINIÓN ESCRITA

Nº de solicitud: 201500274

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 18.05.2017

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)

Reivindicaciones

SI

Reivindicaciones 1-20 NO

Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986) Reivindicaciones SI

Reivindicaciones 1-20 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.

Nº de solicitud: 201500274

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	Khoobi Mehdi et al NEW TETRACYCLIC TACRINE ANALOGS CONTAINING PYRANO[2,3-C]PYRAZOLE: EFFICIENT SYNTHESIS,BIOLOGICAL ASSESSMENT AND DOCKING SIMULATION STUDY. European Journal of Medicinal Chemistry, 20141018 EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR. Lasmezas Corinne, Vol. 89, Páginas 296 - 303 [en línea][recuperado el 25/04/2017]. ISSN 0223-5234, <doi: doi:10.1016="" j.ejmech.2014.10.049=""></doi:>	18.10.2014
D02	US 2005209297 A1 (SANNER MARK A et al.)	22.09.2005

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 presente solicitud se refiere al uso de compuestos de fórmula I como inhibidores duales de las enzimas GSK3β (glucógeno sintasa kinasa 3β) y AChE (acetil colinesterasa E). Se utilizan en la elaboración de composiciones farmacéuticas para la prevención o el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa central y/o periférica o de una enfermedad isquémico-cerebral (ictus). Entre las enfermedades neurodegenerativas citadas se encuentran Alzheimer, ELA, parkinsonismo postencefálico, Niemann-Pick, síndrome de Down, etcSe reivindican asimismo las composiciones farmacéuticas que comprenden a dichos compuestos.

El documento D1 se refiere a compuestos análogos de tacrina en los que se sustituye el anillo de benceno por aril dihidropirano (2,3-c) pirazol. Entre los compuestos citados (ver Figura 1 y tabla 1, compuestos 7a-l) se encuentran los reivindicados en la presente solicitud. Se describe que modificando las sustituciones en el grupo fenil unido al dihidropirano se consigue modular los efectos sobre la inhibición de la AChE/BuChE (acetilcolinesterasa/butirilcolinesterasa). Se refieren asimismo sus efectos neuroprotectores y su uso en la terapia de la enfermedad de Alzheimer.

Por lo tanto, las reivindicaciones 1- 20 de la presente solicitud, carecen de novedad ya que la aplicación terapéutica que se reivindica es la misma que la citada en el documento D1, es decir utilización en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. A pesar de que la reivindicación 1 se refiere a un mecanismo dual de inhibición de AChE y un segundo mecanismo de acción de los compuestos de fórmula I que consiste en la inhibición de la enzima GSK3β, el hecho de que se haya descubierto algo nuevo sobre un mecanismo de acción no constituye una característica técnica que puede conferir novedad al uso terapéutico reivindicado.

En consecuencia, en base al documento D1, las reivindicaciones 1-20 carecen de novedad según el artículo 6.1 de la L.P.

Además, el uso de compuestos derivados del pirazol como inhibidores de GSK3β es conocido en el estado de la técnica, por ejemplo el documento D2 divulga su utilización en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y su uso combinado con inhibidores de la acetilcolinesterasa para tratar desórdenes como el Alzheimer (ver resumen y página 16, apartado 0500).

Por lo tanto, a la vista del estado de la técnica, la materia correspondiente a las reivindicaciones 1-20 de la presente solicitud, no reúne los requisitos de patentabilidad de acuerdo con los artículos 6.1 y 8.1 de la L.P.