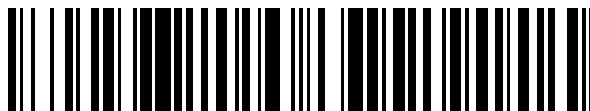


19

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11) Número de publicación: **2 596 630**

21) Número de solicitud: 201500509

51) Int. Cl.:

C07D 513/04 (2006.01)**A61K 31/554** (2006.01)**A61P 25/28** (2006.01)

12

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

R1

22) Fecha de presentación:

10.07.2015

43) Fecha de publicación de la solicitud:

11.01.2017

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

15.06.2017

71) Solicitantes:

FUNDACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA (51.0%)
C/ Diego de León 62
28006 Madrid ES;
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO (25.0%) y
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID (24.0%)

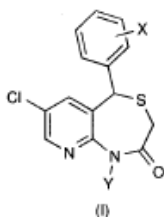
72) Inventor/es:

DE LOS RÍOS SALGADO , Cristóbal ;
GARCÍA GARCÍA , Antonio ;
MARTÍNEZ SANZ, Francisco Javier;
LAJARÍN CUESTA, Rocío;
ARRANZ TAGARRO , Juan Alberto ;
MORENO ORTEGA, Ana José y
CANO ABAD, María Francisca

54) Título: **Derivados de 5-arilpirido [2,3-e][1,4]tiazepinona con actividad bloqueante del intercambiador sodio/calcio mitocondrial**

57) Resumen:

Derivados de 5-arilpirido[2,3-e][1,4]tiazepinona con actividad bloqueante del intercambiador sodio/calcio mitocondrial.



La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), y su uso en la manufactura de medicamentos útiles para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, ictus, epilepsia, diabetes o, en general, cualquier enfermedad o patología producida por alteración de las funciones biológicas donde está implicado el intercambiador sodio/calcio mitocondrial. Estas enfermedades se han descrito que cursan con una disfunción mitocondrial y una alteración de la homeostasia del Ca^{2+} en las neuronas. Por ello, los compuestos de fórmula general (I) tienen como dianas biológicas el intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ de la mitocondria. Además, dada la carencia de

herramientas farmacológicas potentes y selectivas para estudiar el intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ de la mitocondria, los compuestos de la invención son útiles para estudiar la fisiología y la fisiopatología de esta diana biológica en los procesos donde se ha descubierto su papel, o en futuras observaciones experimentales. La presente invención se puede enmarcar en el campo de la industria farmacéutica.



②① N.º solicitud: 201500509

②② Fecha de presentación de la solicitud: 10.07.2015

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 | Gonzalez-Lafuente Laura et al.. BENZOTHAZEPINE CGP37157 AND ITS ISOSTERIC 2 &APOS;-METHYL ANALOGUE PROVIDE NEUROPROTECTION AND BLOCK CELL CALCIUM ENTRY. 30/06/2012, Vol. 3, Páginas 519-529, ISSN 1948-7193(print) ISSN 1948-7193(electronic), <DOI: doi:10.1021/cn300009e>. Figura 1, resumen Figura 1, resumen | 1-12 |
| A | Schade Bettina et al.. EFFECTS OF NOVEL PYRIDOTHIAZEPINES AND PYRIDOTHIAZINES ON CONTRACTILITY OF ISOLATED GUINEA-PIG HEART MUSCLE AND VASCULAR SMOOTH MUSCLE PREPARATIONS. 30/06/1999, Vol. 22, Páginas 683-686, ISSN 0918-6158. Figura 1, página 684, resultados Figura 1, página 684, resultados | 1-12 |
| A | Youssef Ayman M S et al.. BROMINATION AND DIAZO-COUPPLING OF PYRIDINETHIONES; MICROWAVE ASSISTED SYNTHESIS OF ISOTHIAZOLOPYRIDINE, PYRIDOTHIAZINE AND PYRIDOTHIAZEPINES.. 06/06/2012, Vol. 17, Páginas 6930 - 6943, ISSN 1420-3049 (Electronic), <DOI: doi:10.3390/molecules17066930 pubmed:22728367>. esquema 3 esquema 3 | 1-12 |
| A | Muylaert K et al.. SYNTHESIS OF PYRIDO-ANNELETED SEVEN-MEMBERED N-CONTAINING HETEROCYCLES. 30/11/2014, Vol. 22, Páginas 1086 - 1125, ISSN 0929-8673 (print) ISSN 1875-533X (electronic). todo el documento todo el documento | 1-12 |

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
02.06.2017

Examinador
H. Aylagas Cancio

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D513/04 (2006.01)

A61K31/554 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

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

C07D, A61K, A61P

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

INVENES, EPODOC, WPI, NPL, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, XPESP, REGISTRY, CAPLUS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 02.06.2017

Declaración

| | | |
|---|-----------------------|-----------|
| Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986) | Reivindicaciones 1-12 | SI |
| | Reivindicaciones | NO |
| Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986) | Reivindicaciones 1-12 | 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 | Gonzalez-Lafuente Laura et al.. BENZOTHIAZEPINE CGP37157 AND ITS ISOSTERIC 2 &APOS;-METHYL ANALOGUE PROVIDE NEUROPROTECTION AND BLOCK CELL CALCIUM ENTRY. Vol. 3, Páginas 519-529, ISSN 1948-7193(print) ISSN 1948-7193(electronic), <DOI: doi:10.1021/cn300009e> | 30.06.2012 |
| D02 | Schade Bettina et al.. EFFECTS OF NOVEL PYRIDOTHIAZEPINES AND PYRIDOTHIAZINES ON CONTRACTILITY OF ISOLATED GUINEA-PIG HEART MUSCLE AND VASCULAR SMOOTH MUSCLE PREPARATIONS. Vol. 22, Páginas 683-686, ISSN 0918-6158 | 30.06.1999 |
| D03 | Youssef Ayman M S et al.. BROMINATION AND DIAZO-COUPLING OF PYRIDINETHIONES; MICROWAVE ASSISTED SYNTHESIS OF ISOTHIAZOLOPYRIDINE, PYRIDOTHIAZINE AND PYRIDOTHIAZEPINES.. Vol. 17, Páginas 6930 - 6943, ISSN 1420-3049 (Electronic), <DOI: doi:10.3390/molecules17066930 pubmed:22728367> | 06.06.2012 |
| D04 | Muylaert K et al.. SYNTHESIS OF PYRIDO-ANNELATED SEVEN-MEMBERED N-CONTAINING HETEROCYCLES. Current Medicinal Chemistry 2015 Bentham Science Publishers B.V. nld. Vol. 22, Nº 9, Páginas 1086 - 1125, ISSN 0929-8673 (print) ISSN 1875-533X (electronic) | 30.11.2014 |

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 a compuestos de fórmula general I que son derivados de 5-arilpirido (2,3-e) (1,4) tiazepinona, composiciones farmacéuticas que los contienen con actividad bloqueante del intercambiador sodio/calcio mitocondrial, así se cita su uso en enfermedades degenerativas tales como Alzheimer, Parkinson, ELA, etc. Asimismo también se reivindica el procedimiento de obtención de dichos compuestos.

Son conocidos en el estado de la técnica compuestos derivados de benzotiazepinas (ver documento D1 figura 1) y su efecto en el bloqueo del intercambiador sodio/calcio mitocondrial y se han demostrado sus propiedades neuroprotectoras. El estudio de estos compuestos ha conducido a la síntesis de compuestos en que el anillo de benceno se ha sustituido por una piridina, obteniéndose así los derivados de piridotiazepinas (ver documento D2 figura 1). Estos compuestos ejercen propiedades antagónicas sobre el músculo cardíaco y liso (ver página 684 resultados).

En el documento D3 se describe la síntesis de compuestos derivados de piridotiazepinas (ver esquema 3).

El documento D4 es una revisión bibliográfica sobre compuestos en los que se une un anillo de piridina a una azepina, obteniendo piridoazepinas, piridoozazepinas y piridotiazepinas.

Sin embargo, en ninguno de los documentos citados se citan los compuestos reivindicados en la presente solicitud, en los que el anillo de azepina tiene un grupo ceto, y siempre presentan un grupo fenilo sustituido en el anillo de la azepinona, es decir compuesto derivados de aril pirido tiazepinona.

En consecuencia, la materia correspondiente a las reivindicaciones 1-12 de la presente solicitud tiene novedad según el artículo 6.1 de la L.P11/1986.

En lo referente a la actividad inventiva, de ningún documento citado ni de ninguna combinación de ellos deriva de forma evidente la materia correspondiente a dichas reivindicaciones, por lo tanto las reivindicaciones 1-12 tienen actividad inventiva según el artículo 8.1 de la L.P 11/1986.