

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 739 773**

21 Número de solicitud: 201830802

51 Int. Cl.:

**C07F 9/10** (2006.01)

**A61K 31/661** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**02.08.2018**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**03.02.2020**

71 Solicitantes:

**UNIVERSITAT D'ALACANT / UNIVERSIDAD DE  
ALICANTE (100.0%)  
CARRETERA SAN VICENTE DEL RASPIEG, S/N  
03690 SAN VICENTE DEL RASPEIG (Alicante) ES**

72 Inventor/es:

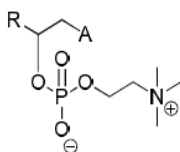
**FOUBELO GARCÍA, Francisco;  
SANSANO GIL, José Miguel;  
SOTO SALVADOR, José Javier;  
BOTELLA SEGURA, Luis;  
MELÉNDEZ SERRANO, Jaime Jaisiel y  
GARCÍA JIMÉNEZ, Daniel**

54 Título: **COMPUESTOS ZWITTERIÓNICOS DE ÁCIDOS 2-FOSFOCOLINA CARBOXÍLICOS Y SU USO  
COMO AGENTES CITOTÓXICOS**

57 Resumen:

La presente invención se refiere a zwitteriones de ácidos 2-fosfocolina carboxílicos saturados, monoinsaturados, poliinsaturados y sus derivados de ácido con una estructura descrita en la fórmula general

(1)



1

y sus derivados, en la que A es una cadena carbonada con un número de carbonos entre 4 y 19, saturada, monoinsaturada o poliinsaturada, mono o polihidroxilada en distintas posiciones o no hidroxilada; y (R) puede ser cualquier átomo o grupo de átomos con un peso entre 1 y 200 Da, donde (R) es seleccionado de entre: COOH, COOMe, COOEt, COOBu<sup>t</sup>, COOBu, COOPr<sup>i</sup>, COOBu<sup>i</sup>, COOPr, COSEt, COSMe, COSPr, COSBu, COSPr<sup>i</sup>, CSNR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, CONR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, CN, y COOM, donde M es un catión derivado de metal alcalino o alcalino-térreo, como litio, sodio, potasio, cesio, magnesio o calcio, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> pueden ser iguales o distintos y representan un radical alquílico, farmacéuticamente aceptables, y a su uso frente a diferentes tipos de células carcinogénicas.

ES 2 739 773 A1

**DESCRIPCIÓN**

**COMPUESTOS ZWITTERIÓNICOS DE ÁCIDOS 2-FOSFOCOLINA CARBOXÍLICOS  
Y SU USO COMO AGENTES CITOTÓXICOS**

5

Compuestos Zwitteriónicos de ácidos 2-fosfocolina carboxílicos y su uso como agentes citotóxicos

CAMPO DE LA INVENCIÓN

10

La presente invención se enmarca tanto en el campo de la química farmacéutica como en el de la medicina, de forma más específica se refiere a compuestos útiles como agentes citotóxicos, y más concretamente, compuestos zwitteriónicos derivados de 2-fosfocolina.

15

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

20

Los fosfolípidos son estructuras derivadas de los lípidos formadas por una zona hidrofóbica, constituyéndola generalmente dos cadenas de ácidos grasos, y una zona hidrofílica, formada por un grupo fosfato. Dichas estructuras forman principalmente las membranas celulares debido a su naturaleza anfifílica.

25

Las fosfatidilcolinas son un tipo de fosfolípidos en la que la parte hidrofílica está formada por un grupo fosfocolina, formando también membranas biológicas. La fosfocolina está formada por un grupo fosfato que soporta una carga negativa, enlazado a una unidad de colina, la cual soporta una carga positiva. Tanto las fosfatidilcolinas como las esfingomielinas son los únicos derivados de fosfolípidos que no contienen el glicerol como esqueleto principal.

30

Entre las estructuras de fosfolípidos se han encontrado ejemplos de derivados del éster de fosfocolina (US 2008/0175852 A1) o derivados de fosforilpantoamidas (DE 3728915), entre otros.

35

Otro derivado de fosfatidilcolina son las lisofosfatidilcolinas, resultantes de la pérdida de uno de los ácidos grasos a través de una hidrólisis parcial, y sus análogos alquil-

lisofosfolípidos sintéticos antitumorales (ALPs), generados por el intercambio del grupo acilo por el grupo alquilo, tales como la Edelfosina y la Miltefosina. Estos dos productos han mostrado alta estabilidad metabólica y efectos anticancerígenos, por apoptosis selectiva de las células tumorales, así como efectividad inmunomoduladora o antiprotozoaria (*Cancer Letters*, **2017**, *388*, 262-268.), (*International Journal of Antimicrobial Agents*, **2017**, *49*, 465-471) (Mollinedo et al., **1997**. *Cancer Res.*57: 1320-1328; Gajate et al., **2004**. *J Exp. Med.*200: 353-365). Sin embargo, estos compuestos presentan inconvenientes tales como su escasa solubilidad en agua o su elevada toxicidad.

10

US5049552A se refiere al uso de la hexadecilfosfocolina (Milttefosina) en el tratamiento del cáncer.

EP1079838A1 divulga el uso de Edelfosina en el tratamiento de tumores de cerebro.

15

WO2012095500A2 describe una composición farmacéutica de oleil-fosfocolina útil en el tratamiento de cáncer, o enfermedades parasitarias o de piel.

El documento JP55118494 describe derivados de fosfocolina con actividad antitumoral.

20

A diferencia, la presente invención se refiere a compuestos con una unidad de fosfocolina unida al derivado de un ácido graso saturado, monoinsaturado o poliinsaturado a través del grupo hidroxilo situado en la posición *alfa* al grupo carbonilo.

25

Como se describe en WO 2010/066931 estos ácidos grasos hidroxilados en la posición  $\alpha$  (la posición adyacente al carboxilo), saturados, monoinsaturados, o poliinsaturados, regulan la composición y estructura de los lípidos de membrana en todas las células previniendo o revirtiendo enfermedades como cáncer, patologías cardiovasculares, procesos neurodegenerativos, obesidad, desórdenes metabólicos, inflamaciones o enfermedades autoinmunes, entre otras. En estos derivados, tanto el doble enlace como el sustituyente situado en el carbono en *alfa* al carbono carbonílico son esenciales para el correcto funcionamiento de la estructura, puesto que se ha observado una mayor actividad curativa o preventiva con respecto a estructuras sin

30

estas dos características concretas. Además, se ha observado que el sustituyente en la posición en 2 bloquea la degradación del ácido graso o su derivado y le permite permanecer de forma prolongada, con respecto al ácido graso sin dicho sustituyente, en el medio celular, permitiendo su acción terapéutica. WO 2010/066931 divulga el material de partida del compuesto MCH-811 responsable parcialmente de la actividad. La síntesis de fosfatidilcolinas se ha abordado utilizando diferentes estrategias tales como la adición directa de la fosfocolina o una de sus sales o la formación por pasos de la fosfocolina sobre el sustrato, entre otras, y diferentes reactivos o catalizadores como el cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo o complejos de transferencia de carga.

El ácido fosfatídico también ha sido utilizado en la síntesis de fosfatidilcolinas, empleando para ello un agente de condensación como el cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo, con el inconveniente de la dificultad en la generación del yodoformo y su posterior eliminación de la sal de colina, o el tetrafenilborato de colina (*Journal of LipidResearch*.**1984**, 25, 1140-1142.), utilizado conjuntamente con un agente de condensación, el cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo.

También se han desarrollado derivados de *p*-nitrofenil-O-fosfocolinhidroxiálquil ésteres (US2008/0175852 A1) a partir de ésteres alquílicos con un buen grupo saliente en el metileno final de la cadena carbonada y fosfocolina de los que resulta el correspondiente alcanoato de fosfocolina tras tratamiento con una amina cuaternaria. Este alcanoato de fosfocolina se esterifica o transesterifica con trifluoroacetato de *p*-nitrofenilo para obtener el producto deseado. En esta solicitud de patente estadounidense se describe el uso de los compuestos corona y además emplean condiciones de temperatura bastante elevadas, entre 110 y 120°C. Son condiciones de reacción bastante enérgicas que no permiten la síntesis de compuestos sensibles. Cuando hay dobles enlaces la oxidación es muy rápida a esa temperatura, sobre todo cuando en los ácidos grasos poliinsaturados como DHA, EPA o linoléico. Sin embargo, en nuestra metodología se trabaja a temperatura ambiente en todo momento, condiciones suaves.

En la presente invención la síntesis del producto presentado consta de dos pasos con condiciones de reacción suaves, el primero de adición del diclorofosfato de 2-

bromoetilo (o cloroetilo o yodoetilo) sobre el grupo hidroxilo situado en posición *alfa* al grupo carbonilo y el segundo paso de sustitución del átomo de bromo, yodo o cloro, por un grupo trimetilamino. Estas condiciones mejoran la operación sintética a escala mayor y los tiempos de ejecución son más cortos con respecto a lo descrito en US  
5 2008/0175852 A1.

Cabe recalcar que el cáncer es, por detrás de las enfermedades cardiovasculares, la segunda causa de muerte en el mundo, causando 14 millones de fallecidos en el año 2012 Para tratar esta enfermedad se buscan agentes anticancerígenos capaces de  
10 atacar selectivamente las células cancerosas dejando las células sanas inalteradas. En este sentido, derivados lipídicos de distinta naturaleza han demostrado su eficacia antitumoral, entre otras aplicaciones, como se desarrolla a continuación.

A lo largo de los últimos años se han desarrollado derivados de fosfolípidos que han  
15 tenido diferentes aplicaciones tales como transdérmicas y transmembranales (US5,985,292 de Fournierou et al.), (*Journal of Controlled Release*, **1998**, 51, 259-267), anticancerígenas o para el tratamiento o prevención de la arterioesclerosis y otros trastornos relacionados así como procesos inflamatorios, enfermedades autoinmunes y trastornos proliferativos entre otras.

20 En la presente invención también se ha detectado actividad frente a diferentes tipos de células tumorales.

Por lo tanto, se hace necesario a la luz de lo anteriormente expuesto, buscar nuevas  
25 formulaciones químicas, económicas, sintéticamente sencillas de llevar a cabo y con una alta actividad frente a diferentes líneas de células tumorales.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

30 La presente invención hace referencia a los Zwitteriones de ácidos 2-fosfocolina carboxílicos saturados, monoinsaturados, poliinsaturados, y sus derivados farmacéuticamente aceptables, con una estructura como la descrita en la fórmula general (1) y sus derivados, cómo se detalla a continuación.

La presente invención hace referencia, además, a la síntesis de los compuestos de fórmula general (1), una síntesis consistente en 2 pasos de reacción (Esquemas 1 y 2) donde se transforma el correspondiente 2-hidroxi derivado de ácido saturado, monoinsaturado, poliinsaturado o sus derivados (ésteres, tioésteres, amidas, 5 tioamidas, nitrilos o sales metálicas entre otros), en el Zwitterión de ácido 2-fosfocolina carboxílico saturado, monoinsaturado o poliinsaturado o uno de sus derivados (ésteres, tioésteres, amidas, tioamidas, nitrilos o sales metálicas entre otros).

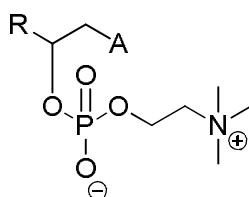
## 10 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En esta memoria la expresión “derivado farmacéuticamente aceptable” se refiere por ejemplo a sales, hidratos o polimorfos, farmacéuticamente aceptables.

15 Tanto los compuestos de fórmula 1 definidos en la primera reivindicación como los derivados farmacéuticamente aceptables pueden estar en estado cristalino, amorfo o como polimorfos.

En esta memoria el término “poliinsaturado” se refiere a que el compuesto comprenda 20 más de un doble enlace, o triple enlace o más de un triple enlace, o mezclas de ellos.

La presente invención hace referencia, en un primer aspecto, a un compuesto de fórmula general (1)



1

en la que:

- 25 - R puede ser cualquier átomo o grupo de átomos con un peso entre 1 y 200 Da,  
 - y A es una cadena carbonada que puede tener cualquier número de átomos de carbono entre 4 y 19, saturada, monoinsaturada o poliinsaturada, en la que los dobles enlaces C=C pueden tener cualquier tipo de configuración y estar o no conjugados, y en la que la cadena A puede estar sin hidroxilar o hidroxilada (mono o polihidroxilada  
 30 en distintas posiciones),

y sus derivados farmacéuticamente aceptables, como pueden ser sales, hidratos correspondientes a dichas sales, o cualquier polimorfo.

Preferentemente R es seleccionado de entre: COOH, COOMe, COOEt, COOBu<sup>t</sup>,  
5 COOBu, COOPr<sup>i</sup>, COOBu<sup>i</sup>, COOPr, COSEt, COSMe, COSPr, COSBu, COSPr<sup>i</sup>, CN,  
CSNR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, CONR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, y COOM, donde M es un catión derivado de metal alcalino o  
alcalino-térreo, como litio, sodio, potasio, cesio, magnesio o calcio, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> pueden ser  
iguales o distintos y representan un radical alquílico, tal como metilo, etilo, propilo,  
isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, pentilo, hexilo.

10

En la anterior fórmula (1) se representan de forma general los ácidos 2-fosfocolina  
carboxílicos saturados, monoinsaturados, poliinsaturados y sus derivados de ácido  
tales como sales, hidratos de dichas sales, tioésteres, ésteres, amidas, tioamidas,  
nitrilos.

15

Realizaciones particulares de la invención se refieren a un compuesto de fórmula (1),  
en el que la cadena hidrocarbonada de A tiene un número de entre 4 y 19 carbonos.

Realizaciones particulares adicionales de la invención se refieren a un compuesto de  
fórmula (1), en el que la cadena hidrocarbonada de A tiene un número de entre 13 y  
20 19 carbonos.

20

Realizaciones particulares adicionales de la invención se refieren a un compuesto de  
fórmula (1), en el que A es una cadena carbonada saturada, monoinsaturada o  
poliinsaturada, con cualquier tipo de configuración en los dobles enlaces C=C, mono o  
25 polihidroxilada en distintas posiciones, o no hidroxilada.

25

Realizaciones preferentes de la invención se refieren a un compuesto de fórmula (1),  
en el que A es un fragmento de quince átomos de carbono conteniendo un enlace  
doble C=C entre los carbonos C9-C10 con configuración Z.

30

Realizaciones preferentes adicionales de la invención se refieren a un compuesto de  
fórmula (1), en el que R representa un éster etílico.

Una realización especialmente preferente de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (1), en el que A es un fragmento de quince átomos de carbono conteniendo un enlace doble C=C entre los carbonos C9-C10 con configuración Z y el grupo R representa un éster etílico COOEt (se ha denominado como la molécula MCH-811). Se ha estudiado la actividad antitumoral midiendo *in vitro* el índice IC<sub>50</sub> de diferentes líneas celulares tumorales.

Las características de los compuestos de fórmula (1) confieren a la molécula una actividad preventiva o curativa en el rango micromolar para una gran variedad de líneas celulares cancerígenas (IC<sub>50</sub> hasta 7.06±1.45 μM, ver tabla 3), una menor degradación en el medio biológico lo que implica un mayor efecto terapéutico, así como una mayor especificidad hacia la bicapa lipídica de las células y su acción sobre ellas.

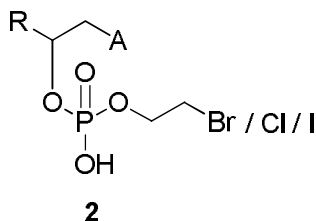
De igual modo la presente invención hace referencia a la síntesis de dichos compuestos de fórmula (1) a través de 2 pasos de reacción.

Según los Esquemas 1 y 2 se transforma el correspondiente 2-hidroxi derivado de ácido saturado, monoinsaturado o poliinsaturado en el zwitterión de ácido 2-fosfocolina carboxílico saturado, monoinsaturado, poliinsaturado o su derivado.

La síntesis de las moléculas de la presente invención (1) consta de dos sencillos pasos realizados bajo condiciones de reacción suaves.

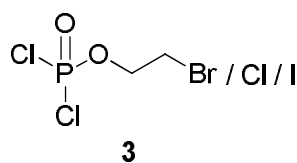
El procedimiento para preparar un compuesto definido en una de las reivindicaciones anteriores, de fórmula (1) comprende:

- generar un compuesto intermedio de fórmula general (2)

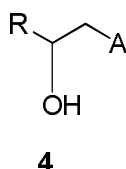


en la que A y R tienen los significados dados para el compuesto de fórmula (1), mediante la adición del 2-bromoetil diclorofosfato de fórmula (3), o su análogo clorado o yodado (sintetizado previamente o *in situ*),





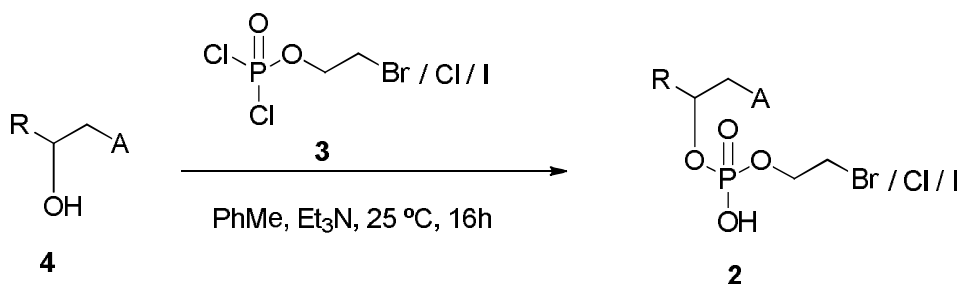
sobre el grupo hidroxilo situado en posición *alfa* al grupo carbonilo, de un compuesto de fórmula (4)



- 5 en la que, A y R tienen los significados dados para el compuesto de fórmula (1),  
- sustitución del átomo de bromo, (cloro o yodo) del compuesto intermedio de fórmula (2) por un grupo trimetilamino y formación de la betaína correspondiente.

10 En el segundo paso se obtiene el producto de la presente invención (1) a partir del intermedio del paso anterior (2) al reaccionar con trimetilamina disuelta en un alcohol, en condiciones suaves entre 0°C y 60°C durante 1-5 días y posterior tratamiento con una base inorgánica suave como acetato de sodio, carbonato de sodio o potasio, fosfato ácido de sodio o potasio, y preferentemente bicarbonato de sodio o potasio.

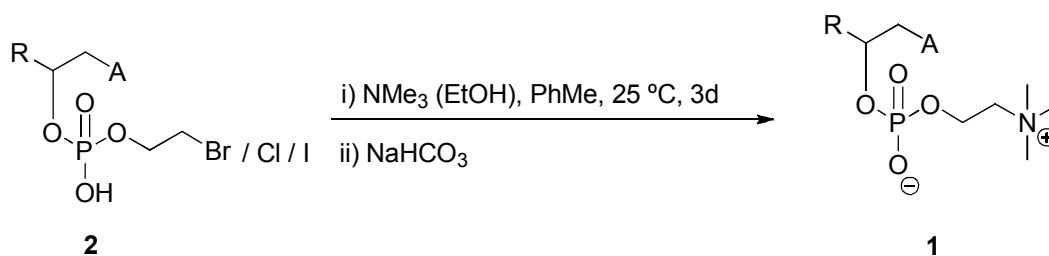
- 15 Según una realización particular del procedimiento, el primer paso de la síntesis comprende la adición del 2-bromoetil diclorofosfato (3) (o su análogo clorado o yodado) sobre el grupo hidroxilo situado en posición *alfa* al grupo carbonilo del ácido graso, su derivado –monoinsaturado o poliinsaturado (4) en presencia de un disolvente apolar, tal como tolueno, xileno, éter dietílico, tert-butilmetil éter (MTBE),  
20 tetrahidrofurano, heptano, hexano, una base, tal como la trietilamina, diisopropiletilamina(DIPEA), tributilamina, trimetilamina, N-metilpiperidina, 1,4-dimetilpiperazina, a temperatura ambiente (Esquema 1),



**Esquema 1**

donde R y A, tienen los significados dados anteriormente.

El segundo paso consiste en una sustitución del átomo de bromo (o de cloro o de yodo) por un grupo trimetilamino, y posterior formación del correspondiente zwitterión que se realiza sobre el producto del paso anterior (2) (Esquema 2). La reacción tiene lugar en presencia de un disolvente apolar, tal como tolueno, como disolvente a temperatura ambiente utilizando una disolución de trimetilamina como agente de aminación, en un alcohol, como metanol, n-butanol, isopropanol, etilenglicol, y preferentemente etanol, seguida del tratamiento con bicarbonato de sodio para formar el zwitterión correspondiente.



**Esquema 2**

La presente invención se refiere también a una formulación farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de fórmula (1).

Las formulaciones de los compuestos de la invención pueden ser, por ejemplo, cápsulas con los siguientes excipientes: sílice anhidra coloidal, celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa, talco, estearato de magnesio, gelatina, dióxido de titanio, óxido férrico, agua purificada. También pueden ser formulaciones orales con los siguientes excipientes: hidroxipropilcelulosa, propilenglicol y agua purificada.

Se observó que la molécula de fórmula general (1) muestra actividad *in vitro* frente a diferentes tipos de células carcinogénicas, por ejemplo frente a líneas celulares tumorales de: pulmón (de células no pequeñas), páncreas, riñón, sistema nervioso central (SNC), próstata, colon, mama, melanoma, ovario, leucemia linfoblástica aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia mielógena crónica, mieloma, linfoma inmunoblástico de células grandes, linfoma de burkitt, linfoma de células B no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células del manto, mieloma múltiple y leucemia aguda de células T (Tablas 1, 2 y 3).

Además, la presente invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula (1) y sus derivados farmacéuticamente aceptables como sales, hidratos o polimorfos, para ser usados como especies activas frente a diferentes tipos de células carcinogénicas, preferentemente en la prevención y/o tratamiento de cánceres tales como los mencionados en el párrafo anterior y en las reivindicaciones.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE EJEMPLOS DE PREPARACIÓN

10 **Ejemplo 1: Preparación del compuesto (2a) [(A = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-(Z)-CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>, (R) = COOEt] (MCH-811)**

En un balón de 1 l se añaden el 2-hidroxi oleato de etilo (37 g, 113 mmol), tolueno (420 ml) y trietilamina (22 ml, 125 mmol) y se agita hasta homogeneidad. Seguidamente sobre esta disolución se añade, gota a gota, el 2-bromoetil diclorofosfato (35,61 ml, 136 mmol) y se agita toda la noche (~16 h) a temperatura ambiente (~25 °C). Transcurrido este tiempo el crudo de reacción se lava con salmuera (2 X 250 ml) en un embudo de decantación. Se añade acetato de etilo (100 ml) a la fase acuosa para extraer, y las dos fases orgánicas se juntan, se secan con MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentra a vacío. Se obtienen 57.1 g (98% de rendimiento) de producto en forma de aceite de color marrón.

20 **Ejemplo 1B: Preparación del compuesto (2a) [A = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-(Z)-CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>, (R) = COOEt] (MCH-811). Preparación *in situ* de 2-bromoetilclorofosfato**

25 En un balón de 1 l se añaden oxiclorigenato de fósforo (136 mmol), bromoetanol (136 mmol) y trietilamina (44 ml, 250 mmol) en tolueno. (420 mL) y se agita hasta homogeneidad. Seguidamente sobre esta disolución se añade el 2-hidroxi oleato de etilo (37 g, 113 mmol), y se agita toda la noche (~16 h) a temperatura ambiente (~25 °C). Transcurrido este tiempo el crudo de reacción se lava con salmuera (2 X 250 ml) en un embudo de decantación. Se añade acetato de etilo (100 ml) a la fase acuosa para extraer, y las dos fases orgánicas se juntan, se secan con MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentra a vacío. Se obtienen 57.1 g (98% de rendimiento) de producto en forma de aceite de color marrón.

**Ejemplo 2: Preparación del compuesto (1a) [A = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-(Z)-CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>, (R) = COOEt] (MCH-811)**

5 El producto de la reacción anterior (2a, 57.1 g, 111 mmol) se disuelve con tolueno (180 ml) en un balón de 500 ml. Sobre esta disolución se añade una disolución de trimetilamina en etanol 4.2M (150 ml, 628 mmol) y se agita a temperatura ambiente (~25 °C) durante 3 días. Pasado este tiempo se añaden NaHCO<sub>3</sub> (10 g, 119 mmol) y agua (10 ml) y se agita durante 2 horas. El crudo se concentra a vacío y se purifica por  
10 columna cromatográfica (DCM/MeOH/NH<sub>3</sub>). Se obtienen 32 g (59% de rendimiento) del producto puro.

**Ejemplo 3: Preparación del compuesto (2b) [A = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-(Z)-CH=CHCH<sub>2</sub>CH(OH)(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>, (R) = COOEt]**

15

En un balón de 1 l se añaden el 12-((Terc-butildimetilsilil)oxi)2-hidroxi oleato de etilo (51.62 g, 113 mmol). Se continúa como en el ejemplo 1.

**Ejemplo 4: Preparación del compuesto (1b) [A = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-(Z)-CH=CHCH<sub>2</sub>CH(OH)(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>, (R) = COOEt]**

20

Con el producto del ejemplo anterior 2b, se procede como en el ejemplo 2. Además en este caso habría que continuar y realizar la desprotección del grupo TBDMS empleando un compuesto fluorado, como por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio.

25

**Ejemplo 5: Preparación del compuesto (2c) [A = (CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>3</sub>, (R) = COOEt]**

En un balón de 1 l se añaden el 2-hidroxi palmitato de etilo (34.0g, 113 mmol), se continúa como en el ejemplo 1.

30

**Ejemplo 6: Preparación del compuesto (1c) [A = (CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>3</sub>, (R) = COOEt]**

Con el producto del ejemplo anterior 2c, se procede como en el ejemplo 2.

**Ejemplo 7: Preparación del compuesto (2d) [A = (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>, (R) = COOEt]**

En un balón de 1 l se añaden el 2-hidroxi estearato de etilo (37.1g, 113 mmol), tolueno (420 ml) y trietilamina (22 ml, 125 mmol) y se agita hasta homogeneidad. Se continúa  
5 como en el ejemplo 1.

**Ejemplo 8: Preparación del compuesto (1d) [A = (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>, (R) = COOEt]**

Con el producto del ejemplo anterior 2d, se procede como en el ejemplo 2.  
10

**Ejemplo 9: Preparación del compuesto (2e) [A = (CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-(Z)-CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>, (R) = COOEt]**

En un balón de 1 l se añaden el 2-hidroxiéuricato de etilo (43.23g, 113 mmol), tolueno (420 ml) y trietilamina (22 ml, 125 mmol) y se agita hasta homogeneidad. Se continúa  
15 como en el ejemplo 1.

**Ejemplo 10: Preparación del compuesto (1e) [A = (CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-(Z)-CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>, (R) = COOEt]**

Con el producto del ejemplo anterior 2e, se procede como en el ejemplo 2.  
20

**Ejemplo 11: Preparación del compuesto (2f) [A = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-(Z,Z)-CH=CHCH<sub>2</sub>CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>, (R) = COOEt]**

En un balón de 1 l se añaden el 2-hidroxiolinoleato de etilo (36.67 g, 113 mmol), tolueno (420 ml) y trietilamina (22 ml, 125 mmol) y se agita hasta homogeneidad. Se continúa  
25 como en el ejemplo 1.

**Ejemplo 12: Preparación del compuesto (1f) [A = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-(Z,Z)-CH=CHCH<sub>2</sub>CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>, (R) = COOEt]**

Con el producto del ejemplo anterior 2f, se procede como en el ejemplo 2.  
30

**Ejemplo 13: Preparación del compuesto (2g) [A = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(Z,Z,Z)-CH=CHCH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>, (R) = COOEt]**

5 En un balón de 1 l se añaden el 2-hidroxi-gamma-linolenato de etilo (36.44g, 113 mmol), tolueno (420 ml) y trietilamina (22 ml, 125 mmol) y se agita hasta homogeneidad. Se continúa como en el ejemplo 1.

**Ejemplo 14: Preparación del compuesto (1g) [A = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(Z,Z,Z)-CH=CHCH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>, (R) = COOEt]**

10

Con el producto del ejemplo anterior 2g, se procede como en el ejemplo 2.

**Ejemplo 15: Preparación del compuesto (2h) [A = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-(Z,Z,Z)-CH=CHCH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, (R) = COOEt]**

15

En un balón de 1 l se añaden el 2-hidroxi-alfa-linolenato de etilo (36.44 g, 113 mmol), tolueno (420 ml) y trietilamina (22 ml, 125 mmol) y se agita hasta homogeneidad. Se continúa como en el ejemplo 1.

20 **Ejemplo 16: Preparación del compuesto (1h) [A = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-(Z,Z,Z)-CH=CHCH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, (R) = COOEt]**

Con el producto del ejemplo anterior 2h, se procede como en el ejemplo 2.

25 **Ejemplo 17: Preparación del compuesto (2i) [A = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-(Z,E,Z)-CH=CHCH=CHCH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, (R) = COOEt]**

30 En un balón de 1 l se añaden el 2-hidroxipunicato de etilo (36.44 g, 113 mmol), tolueno (420 ml) y trietilamina (22 ml, 125 mmol) y se agita hasta homogeneidad. Se continúa como en el ejemplo 1.

**Ejemplo 18: Preparación del compuesto (1i) [A = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-(Z,E,Z)-CH=CHCH=CHCH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, (R) = COOEt]**

Con el producto del ejemplo anterior 2i, se procede como en el ejemplo 2.

**Ejemplo 19: Preparación del compuesto (2j) [A =CH<sub>2</sub>-(Z,Z,Z,Z)-[CH=CHCH<sub>2</sub>]<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>, (R) = COOEt]**

5

En un balón de 1 l se añaden el 2-hidroxiaraquidonato de etilo (39.38g, 113 mmol), tolueno (420 ml) y trietilamina (22 ml, 125 mmol) y se agita hasta homogeneidad. Se continúa como en el ejemplo 1.

10 **Ejemplo 20: Preparación del compuesto (1j) [A = CH<sub>2</sub>-(Z,Z,Z,Z)-[CH=CHCH<sub>2</sub>]<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>, (R) = COOEt]**

Con el producto del ejemplo anterior 2j, se procede como en el ejemplo 2.

15 **Ejemplo 21: Preparación del compuesto (2k) [A =CH<sub>2</sub>-(Z,Z,Z,Z,Z,Z)-[CH=CHCH<sub>2</sub>]<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>, (R) = COOEt]**

20 En un balón de 1 l se añaden el 2-hidroxiieicosapentaenoato de etilo (39.16g, 113 mmol), tolueno (420 ml) y trietilamina (22 ml, 125 mmol) y se agita hasta homogeneidad. Se continúa como en el ejemplo 1.

**Ejemplo 22: Preparación del compuesto (1k) [A = CH<sub>2</sub>-(Z,Z,Z,Z,Z,Z)-[CH=CHCH<sub>2</sub>]<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>, (R) = COOEt]**

25 Con el producto del ejemplo anterior 2k, se procede como en el ejemplo 2.

**Ejemplo 23: Preparación del compuesto (2l) [A =(Z,Z,Z,Z,Z,Z)-[CH=CHCH<sub>2</sub>]<sub>6</sub>CH<sub>3</sub>, (R) = COOEt]**

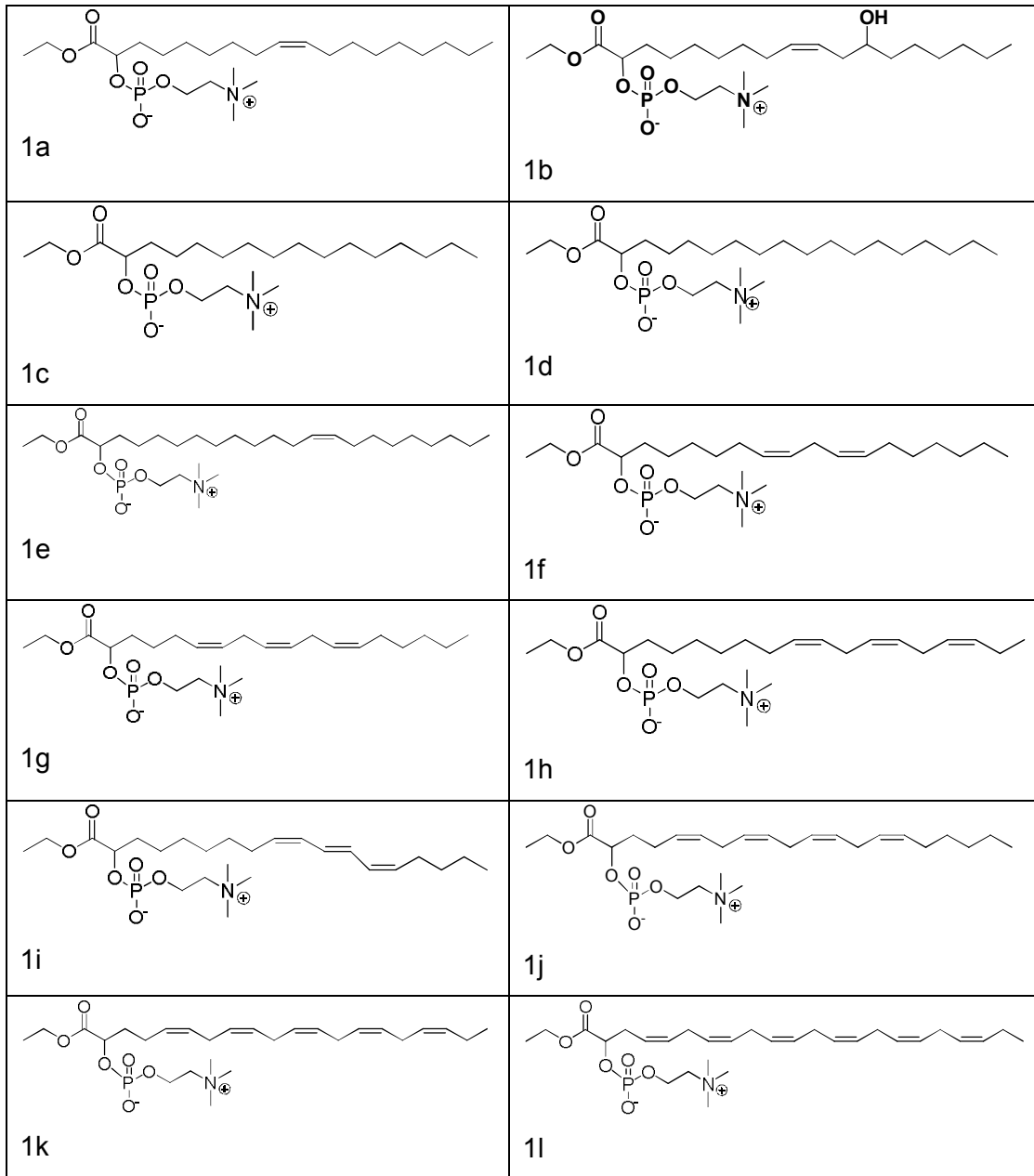
30 En un balón de 1 l se añaden el 2-hidroxidocosahexaenoato de etilo (42.10g, 113 mmol), tolueno (420 ml) y trietilamina (22 ml, 125 mmol) y se agita hasta homogeneidad. Se continúa como en el ejemplo 1.

**Ejemplo 24: Preparación del compuesto (1l) [A = (Z,Z,Z,Z,Z,Z)-[CH=CHCH<sub>2</sub>]<sub>6</sub>CH<sub>3</sub>,**

**(R) = COOEt]**

Con el producto del ejemplo anterior 2l, se procede como en el ejemplo 2.

5 Esquema 3. Representación de los productos de fórmula (1).



**Ejemplo 25: Estudios de eficacia *in vitro* de MCH-811**

10 La actividad citotóxica de la molécula que describe la presente invención fue probada



utilizando distintas líneas tumorales humanas para establecer su eficacia antitumoral. El ensayo *in vitro* de actividad se realizó como se detalla a continuación:

Las células de los distintos tipos tumorales fueron tratadas con el compuesto MCH-811 con concentraciones conocidas, entre 0,1 y 200  $\mu\text{M}$ , durante 72 horas. Al final del periodo de incubación, se añadió el reactivo alamarBlue® (1/10 del volumen) directamente a las células en medio de cultivo y 4 horas más tarde se procedió a la lectura de la fluorescencia, usando una longitud de onda de excitación de 485 nm y una longitud de onda de emisión de 595 nm.

La viabilidad celular se calculó comparando los valores de fluorescencia de cada concentración con los valores de fluorescencia del cultivo celular no tratado (viabilidad 100%). Los valores de IC50 fueron estimados utilizando el software GraphPadPrism (v5).

### 3.1.- Estudios *in vitro* con líneas celulares tumorales humanas de páncreas (MiaPaca-2, PANC-1, BxPC-3)

Se llevaron a cabo ensayos de proliferación celular con alamarBlue® a 72 h con distintas líneas tumorales de páncreas. Se sembraron 750 células MiaPaca-2, 3500 células PANC-1 y 3500 células BxPC-3 por pocillo en placas de 96 pocillos y se obtuvieron los siguientes valores de IC50 (concentración inhibitoria 50%, Media  $\pm$  D.E.), calculada como la concentración de compuesto que causa un 50% de inhibición en la proliferación celular (Tabla 1):

LÍNEA CELULAR	HISTOTIPO	IC50 (1) ( $\mu\text{M}$ )	IC50 (2) ( $\mu\text{M}$ )	MEDIA ( $\mu\text{M}$ ) $\pm$ D.E.
Mia-Paca-2	Páncreas	8,07	7,42	7,75 $\pm$ 0,46
PANC-1	Páncreas	144,66	145,01	144,83 $\pm$ 0,25
BxPC-3	Páncreas	142,55	140,89	141,72 $\pm$ 1,18

Tabla 1. Eficacia de MCH-811 en distintas líneas celulares tumorales de páncreas.

### 3.2.- Estudios *in vitro* con líneas celulares tumorales humanas de linfoma (SR, NAMALWA, DAUDI, DOHH2, JVM-2, KARPAS422)

Se llevaron a cabo ensayos de proliferación celular con alamarBlue® a 72 h con distintas líneas tumorales humanas de diversos tipos de linfomas. En placas de 96 pocillos, se sembraron 6000 células SR, 5000 células NAMALWA y DAUDI y 10000 células DOHH2, JVM-2 y KARPAS422 por pocillo y se obtuvieron los siguientes valores de concentración inhibitoria 50% (IC<sub>50</sub>, Media ± D.E.), calculada como la concentración de compuesto que causa un 50% de inhibición en la proliferación celular (Tabla 2):

LÍNEA CELULAR	HISTOTIPO	IC <sub>50</sub> (1) (µM)	IC <sub>50</sub> (2) (µM)	MEDIA (µM)±D.E.
SR* (3)	Linfoma inmunoblástico células grandes	7,89/5,39	7,89	7,06±1,45
NAMALWA* (4)	Linfoma de Burkitt	49,95/54,99	40,68/44,5	47,55±6,25
DAUDI	Linfoma de Burkitt	40,79	41,99	41,39±0,85
DOHH2	Linfoma de células B no Hodgkin	53,14	50,8	51,99±1,64
JVM-2	Linfoma de células del manto	31,12	34,49	32,81±2,38
KARPAS422	Linfoma de células B no Hodgkin	38,65	41,18	39,91±1,79

**Tabla 2. Eficacia de MCH-811 en distintas líneas celulares tumorales de linfoma. Entre paréntesis se indica el número de determinaciones cuando hay más de 2.**

### 3.3.- Estudios *in vitro* con otras líneas celulares tumorales humanas

Los ensayos *in vitro* de actividad se realizaron como se ha detallado anteriormente, ajustando la densidad de siembra de las distintas líneas celulares tumorales. En la siguiente tabla (Tabla 3) se representan los valores de IC<sub>50</sub> (concentración de producto capaz de inhibir el 50% del cultivo celular tumoral) expresados como Media ± D.E. que se obtuvieron para las diferentes líneas tumorales estudiadas.

LÍNEA CELULAR	HISTOTIPO	IC50 (1) (µM)	IC50 (2) (µM)	MEDIA (µM)±D.E.
A549/ATCC	Pulmón (células no pequeñas)	156,31	156,4	156,36±0,06
EKVX	Pulmón (células no pequeñas)	117,75	116,29	117,02±1,03
HOP-62	Pulmón (células no pequeñas)	62,03	63,25	62,64±0,86
HOP-92	Pulmón (células no pequeñas)	63,30	60,56	61,93±1,93
NCI-H226	Pulmón (células no pequeñas)	150,60	145,93	148,27±3,31
NCI-H23	Pulmón (células no pequeñas)	106,33	96,27	101,30±7,11
NCI-H460	Pulmón (células no pequeñas)	80,83	77,01	78,92±2,70
NCI-H522	Pulmón (células no pequeñas)	133,84	135,44	134,64±1,13
NCI-H838	Pulmón (células no pequeñas)	145,82	144,06	144,94±1,24
NCI-H520	Pulmón (células no pequeñas)	61,07	71,33	66,20±7,25
786-0	Riñón	77,54	68,03	72,78±6,72
A498	Riñón	159,93	162,10	161,01±1,53
ACHN	Riñón	152,08	152,29	152,18±0,15
CAKI-1	Riñón	60,18	63,20	61,69±2,13
RXF393	Riñón	81,91	84,42	83,16±1,77
SN12C	Riñón	134,68	138,39	136,54±2,63
TK-10	Riñón	29,96	28,83	29,40±0,80

ES 2 739 773 A1

UO-31	Riñón	156,52	159,13	157,83±1,84
SF-268	CNS	65,24	72,75	68,99±5,30
SF-295	CNS	144,30	136,77	140,54±5,32
SF-539	CNS	66,08	67,03	66,56±0,66
SNB-19	CNS	66,01	63,38	64,69±1,86
SNB-75	CNS	189,82	167,74	178,78±15,61
U251	CNS	58,27	59,99	59,13±1,22
DU-145	Próstata	69,76	64,63	67,20±3,63
PC-3	Próstata	18,83	18,16	18,49±0,47
SW-620	Colon	118,03	113,76	115,90±3,02
KM12	Colon	8,59	8,72	8,65±0,09
HT29	Colon	115,81	112,49	114,15±2,35
HCT-15	Colon	62,59	60,90	61,75±1,19
HCT-116	Colon	128,09	116,43	122,26±8,24
HCC-2998	Colon	58,89	60,50	59,69±1,14
COLO205	Colon	73,48	62,11	67,80±8,04
BT-549	Mama	76,19	78,26	77,23±1,47
HS578T	Mama	137,88	143,01	140,44±3,63
MDA-MB-231/ATCC	Mama	67,89	73,69	70,79±4,11
MCF7	Mama	108,58	105,62	107,10±2,10
T-47D	Mama	120,09	122,98	121,54±2,05
M14	Melanoma	79,53	81,35	80,44±1,29

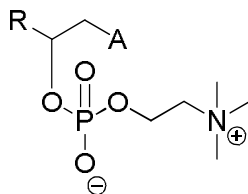
UACC-62	Melanoma	69,23	74,64	71,93±3,83
LOX IMVI	Melanoma	63,59	63,63	63,61±0,03
MALME-3M	Melanoma	79,00	76,00	77,50±2,12
MDA-MB-435	Melanoma	136,11	132,34	134,22±2,67
SK-MEL-2	Melanoma	128,94	130,60	129,77±1,18
SK-MEL-28	Melanoma	151,90	151,52	151,71±0,27
SK-MEL-5	Melanoma	119,86	128,94	124,40±6,42
UACC-257	Melanoma	63,71	65,28	64,49±1,11
SK-OV-3	Ovario	144,39	136,71	140,55±5,43
IGR-OV1	Ovario	50,04	52,67	51,36±1,86
NCI/ADR-RES	Ovario	153,45	158,51	155,98±3,58
OVCAR-3	Ovario	61,19	67,01	64,10±4,11
OVCAR-4	Ovario	87,65	86,04	86,85±1,14
OVCAR-5	Ovario	159,89	141,54	150,71±12,97
OVCAR-8	Ovario	152,81	152,41	152,61±0,28
CCRF-CEM	Leucemia linfobástica aguda	54,92	58,56	56,74±2,57
HL-60(TB)	Leucemia promielocítica aguda	22,67	24,83	23,75±1,53
K-562	Leucemia mielógena crónica	150,10	150,19	150,15±0,07
MOLT-4	Leucemia linfoblástica aguda	50,23	44,90	47,56±3,77
RPMI-8226	Mieloma (pasmacitoma)	29,90	29,56	29,73±0,24

EHEB	Leucemia linfocítica crónica	50,86	53,20	52,03±1,65
MM144	Mieloma múltiple	49,08	46,90	47,99±1,54
Jurkat	Leucemia aguda de células T	52,95	55,50	54,22±1,80

**Tabla 3. Eficacia de MCH-811 en distintas líneas celulares humanas correspondientes a otros tipos de tumores.**

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto zwitteriónico de ácido 2-fosfocolina carboxílico de fórmula general (1)



1

5

en la que:

- A es una cadena carbonada que puede tener cualquier número de átomos de carbono entre 4 y 19, saturada, monoinsaturada o poliinsaturada, con cualquier tipo de configuración en los dobles enlaces C=C, mono o polihidroxilada en distintas posiciones, o no hidroxilada,
- R es un átomo o grupo de átomos con un peso entre 1 y 200 Da, y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

10

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que A tiene un número de átomos de carbono entre 13 y 19.

15

3. El compuesto según una de las reivindicaciones anteriores, en el que R es seleccionado de entre: COOH, COOMe, COOEt, COOBu<sup>t</sup>, COOBu<sup>i</sup>, COOPr<sup>i</sup>, COOBu, COOPr, COOPr<sup>i</sup>, COSEt, COSMe, COSPr, COSBu, COSPr<sup>i</sup>, CN, CSNR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, CONR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, y COOM, donde M es un catión derivado de metal alcalino o alcalino-térreo, como litio, sodio, potasio, cesio, magnesio o calcio, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> pueden ser iguales o distintos y representan un radical alquílico, preferentemente, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, pentilo o hexilo.

20

4. El compuesto según una de las reivindicaciones anteriores, en el que A es una cadena carbonada saturada, monoinsaturada o poliinsaturada, con cualquier tipo de configuración en los dobles enlaces C=C, mono o polihidroxilada en distintas posiciones, o no hidroxilada.

25

5. El compuesto según una de las reivindicaciones anteriores, en el que R es un átomo o grupo de átomos con un peso entre 1 y 200 Da.

6. El compuesto según una de las reivindicaciones anteriores, en el que:

5 - "A" es una cadena hidrocarbonada monoinsaturada.

7. El compuesto según una de las reivindicaciones anteriores, en el que A es un fragmento de quince átomos de carbono conteniendo un enlace doble C=C entre los átomos de carbonos C9-C10 y con configuración Z.

10

8. El compuesto según una de las reivindicaciones anteriores, en el que R representa un éster etílico, R=COO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>.

9. El compuesto según la reivindicación 1, en el que:

15 -A es un fragmento de quince átomos de carbono conteniendo un enlace doble C=C entre los átomos de carbonos C9-C10 con configuración Z.

- R representa un éster etílico, R=COO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>.

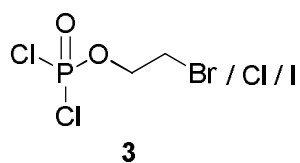
10. El compuesto según la reivindicación 1, en el que el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal, un hidrato de dicha sal o un polimorfo.

20

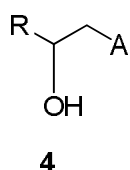
11. Un procedimiento para preparar un compuesto definido en una de las reivindicaciones anteriores, de fórmula (1) que comprende:

- la adición del 2-bromoetil diclorofosfato de fórmula (3), o su análogo clorado o yodado

25



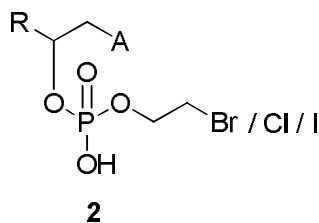
sobre el grupo hidroxilo situado en posición *alfa* al grupo carbonilo, de un compuesto de fórmula (4)





en la que:

- A es una cadena carbonada con un número de átomos de carbono entre 4 y 19, saturada, monoinsaturada o poliinsaturada, en la que la configuración en los dobles enlaces C=C es Z o E, mono o polihidroxilada en distintas posiciones, o no hidroxilada,
- 5 - R es un átomo o grupo de átomos con un peso entre 1 y 200 Da, generando un compuesto intermedio de fórmula general **(2)**



- sustitución del átomo de bromo, cloro o yodo) del compuesto intermedio de fórmula **(2)** por un grupo trimetilamino, y formación de la betaína correspondiente.
- 10 12. El procedimiento según la reivindicación 11, en el que después de la sustitución sobre el átomo de bromo, cloro o yodo por un grupo trimetilamino, se forma la correspondiente betaína mediante tratamiento con una base.
- 15 13. El procedimiento según la reivindicación 11, en el que la base es bicarbonato de sodio.
- 20 14. El procedimiento según la reivindicación 11, en el que la adición del diclorofosfato de 2-bromoetil, 2-cloroetil o 2-yodoetil, de fórmula **(2)** se realiza en presencia un disolvente apolar, y una base a temperatura ambiente.
- 15. El procedimiento según la reivindicación 14, en el que el disolvente apolar es tolueno, la base es trietilamina y R es COOEt.
- 25 16. El procedimiento según la reivindicación 11 en el que el compuesto de fórmula (2):
  - A es un fragmento de quince átomos de carbono conteniendo un enlace doble C=C entre los átomos de Carbono C9-C10 con configuración Z, y
  - R representa un grupo COOEt.
- 30 17. Una formulación farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de fórmula **(1)** definido en la reivindicación 1.

18. Uso de un compuesto de fórmula **(1)** definido en la reivindicación 1 en terapia o prevención de enfermedades.

5 19. Uso de un compuesto de fórmula **(1)** según la reivindicación 18 como agente citotóxico.

20. Uso de un compuesto de fórmula **(1)** según la reivindicación 19, en la prevención o tratamiento de cáncer.

10

21. Uso según la reivindicación 20, en el que el cáncer es cáncer seleccionado entre cáncer de pulmón de células no pequeñas, páncreas, riñón, sistema nervioso central (SNC), próstata, colon, mama, melanoma, ovario, leucemia linfoblástica aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia mielógena crónica, mieloma, linfoma  
15 inmunoblástico de células grandes, linfoma de Burkitt, linfoma de células B no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células del manto, mieloma múltiple y leucemia aguda de células T.

20 22. Uso según la reivindicación 21, en el que el cáncer es cáncer de páncreas o linfoma.



- ②① N.º solicitud: 201830802  
②② Fecha de presentación de la solicitud: 02.08.2018  
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	EP 0121088 A1 (A. NATTERMANN & CIE. GMBH) 10.10.1984, página 1, líneas 1-9; páginas 2-6; página 10, líneas 1-27; página 16, líneas 14-30; página 17, ejemplo 1.	1,2,4-7,10-14, 17-20
X	WO 2007/071658 A2 (ZENTARIS GMBH) 28.06.2007, página 1, líneas 7-12; página 8, líneas 3-7; páginas 12-66; página 85, línea 16-página 86, línea 21; página 88, línea 26-página 89, línea 26; página 92, líneas 9-11.	1,2,4-7,10,17-22
X	AT 393505 B (MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN E.V.) 11.11.1991, página 2, línea 39-página 3, línea 54; página 9, líneas 22-54; página 14, ejemplos 2, 4; páginas 16-18, ejemplos 11-14.	1,2,4-7,10,17-21
X	WO 2012/095500 A2 (DAFRA PHARMA RESEARCH & DEVELOPEMENT BVBA) 19.07.2012, página 1, líneas 5-14 y 26-30; página 13, tabla 2.	1,2,4-7,10,17-20
X	WO 2010/050918 A1 (ZHANG, Q. & HONG, W.) 06.05.2010, páginas 17-18, compuestos; reivindicación 19.	1,2,4-7
A	BROQUET, C. et al. "Structural Analogs of PAF-Acether. Part 1. rac-Acetyloxycosyl Phosphorylcholines". European Journal of Medicinal Chemistry 1984, Volumen 19, Número 3, páginas 229-233. ISSN: 0223-5234. [resumen y figuras]. Recuperado de: Chemischer Informationsdienst 1984, Volumen 15, Número 44, Resumen 257. [Recuperado el 22.02.2019]. Ver compuestos VI, V, VII.	1-22

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  
28.02.2019

Examinador  
G. Esteban García

Página  
1/2

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**C07F9/10** (2006.01)

**A61K31/661** (2006.01)

**A61P35/00** (2006.01)

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

C07F, 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, TXTE, REGISTRY, CAPLUS, BIOSIS, EMBASE, XPESP, NPL, GOOGLE SCHOLAR, NCBI