



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 340 979**

⑫ Número de solicitud: 200803496

⑬ Int. Cl.:  
**A61K 31/395** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

⑭

PATENTE DE INVENCION

B1

⑮ Fecha de presentación: **10.12.2008**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **11.06.2010**

Fecha de la concesión: **23.05.2011**

⑰ Fecha de anuncio de la concesión: **02.06.2011**

⑱ Fecha de publicación del folleto de la patente:  
**02.06.2011**

⑲ Titular/es: **Universitat de les Illes Balears**  
**Ctra. de Valldemossa, Km. 7,5**  
**07122 Palma de Mallorca, Illes Balears, ES**

⑳ Inventor/es: **Fernández de Mattos, Silvia;**  
**Costa Torres, Antonio;**  
**Rotger Pons, María del Carmen y**  
**Villalonga Smith, Priam de**

㉑ Agente: **Pons Ariño, Ángel**

㉒ Título: **Uso de compuestos cicloescuaramídicos como agentes antitumorales.**

㉓ Resumen:

Uso de compuestos cicloescuaramídicos como agentes antitumorales.

Uso de compuestos macrocíclicos de base escuaramida como agentes inhibidores de kinasas y como agentes antitumorales. Más concretamente, estos compuestos se utilizan para el tratamiento de enfermedades tales como el cáncer, diabetes, enfermedades neurodegenerativas, replicación de virus HIV, etc. Además, la presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contiene dichos compuestos.

ES 2 340 979 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

## DESCRIPCIÓN

Uso de compuestos cicloescuaramídicos como agentes antitumorales.

La presente invención se refiere al uso de compuestos macrocíclicos de base escuaramida, como agentes inhibidores de una serie de kinasas y como agentes antitumorales. Las kinasas inhibidas son enzimas muy relevantes para la proliferación y transformación celular y están relacionadas con enfermedades tales como el cáncer, diabetes, enfermedades neurodegenerativas, replicación de virus HIV etc. Además, la presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contiene dichos compuestos.

#### Estado de la técnica anterior

El término cáncer engloba a un extenso conjunto (>100) de entidades patológicas diferentes cuyo denominador común es el crecimiento celular descontrolado, como consecuencia de alteraciones genéticas características de la célula tumoral. Los genes alterados (oncogenes y supresores tumorales) envían mensajes equivocados o diferentes a los que deberían. Como consecuencia, la célula adquiere la capacidad de multiplicarse de forma autónoma y descontrolada provocando el desarrollo de tumores, que a su vez adquieren características progresivamente más malignas como la angiogénesis y la metástasis o diseminación a distancia. Así, la mutación de un oncogén como K-Ras, muy frecuente en células cancerosas, induce la hiperactivación de determinadas vías de señalización celular, que transfieren información al núcleo donde activan los programas responsables de la división celular y la supervivencia, entre otros procesos. Estas alteraciones pueden constituir la diana terapéutica con el fin de inhibir la proliferación celular, inducir la apoptosis o ambos.

Muchas de las alteraciones que se dan en las células malignas están vinculadas a receptores implicados con la actividad enzimática. Hay cuatro clases de enzimas ligados a receptores de este tipo: guanilil ciclasas, tirosina fosfatasas, serina/treonina kinasas, y protein-tirosina kinasas. Las tres últimas juegan un papel muy importante en las transformaciones malignas celulares.

La señalización celular en el interior de las células malignas también puede ser inhibida por agentes externos. Dado que la regulación anormal de kinasas y fosfatasas parece contribuir directamente a la aparición de un buen número de cánceres, existe un gran interés en la búsqueda de inhibidores selectivos de kinasas con dos finalidades: en primer lugar, bloquear el ciclo celular y con ello detener la proliferación celular, con lo cual se constituyen en agentes antitumorales *per se*, o bien, alternativamente, con el objetivo de inhibir el efecto de los puntos de control del ciclo celular o “checkpoints” (G1, S y G2) evitando la corrección del daño en el ADN provocado por antitumorales clásicos y evitando así los mecanismos de resistencia celular a la acción de antitumorales (figura 1). Este último, permite disminuir drásticamente las dosis de citotóxicos convencionales sin que se pierda la eficacia del tratamiento y con ello reducir sus efectos secundarios.

En esta línea se ha demostrado que inhibidores de tirosin kinasas son útiles como inhibidores selectivos del crecimiento de células cancerígenas en mamíferos. Por ejemplo el Gleevec™, también conocido como imatinib masilato, o STI571, inhibe entre otras la actividad de la kinasa producto de la fusión de los genes BCR-ABL y ha sido aprobado para el tratamiento de CML. Existen algunos inhibidores de kinasa que muestran incluso una mayor selectividad frente a las kinasas, como por ejemplo el Tarceva™ que inhibe solamente el EGF receptor kinasa con elevada potencia aunque también puede inhibir la señal de transducción de otros receptores-kinasa, probablemente debido a que estos receptores heterodimerizan con el receptor de EGF.

En general, los antitumorales tradicionales (agentes alquilantes, antimetabolitos, derivados de cis-platino, etc.) son citotóxicos, lo que conlleva una falta de selectividad y provoca la aparición de los efectos secundarios adversos. En la actualidad, a medida que se conocen mejor los mecanismos tumorigénicos, la terapia contra el cáncer esta evolucionando de forma inteligente hacia el desarrollo de agentes terapéuticos que actúen de forma específica contra las células cancerígenas mediante el desarrollo de agentes que inhiben la proliferación y supervivencia celular, los llamados fármacos de diana.

Aunque compuestos como los descritos anteriormente han contribuido notablemente al desarrollo de agentes antitumorales, existe una continua necesidad de obtener fármacos anticancerígenos mejores y sobretodo es deseable desarrollar nuevos compuestos con mejor selectividad o potencia, además de reducir sus efectos secundarios y toxicidad.

Las escuaramidas consideradas vinílogas a las amidas son una unidad estructural muy adecuada para preparar compuestos miméticos a las proteínas y poseen una gran capacidad para intervenir en la formación de enlaces de hidrógeno y unas propiedades dinámicas favorables para el establecimiento de estructuras secundarias. Este hecho se fundamenta en que una escuaramida disecundaria ofrece dos oxígenos donadores y dos grupos NH aceptores de enlace hidrógeno, dispuestos de forma que puedan actuar sinérgicamente para establecer interacciones secundarias favorables.

Compuestos del tipo (arilamidoaril) escuaramida e indazol escuaramida han probado ser potentes inhibidores de receptores kinasa del tipo c-Kit y CHK1, CHK2, SGK respectivamente, lo que les confiere una interesante actividad antitumoral.

Por otra parte, macrociclos son estructuras abundantes en la naturaleza y sus usos potenciales son ilimitados, convirtiéndolos en sujeto de una intensa investigación (Driggers, E.M., *et al.*, *Nature reviews. Drug discovery*. Jul. 2008, 7(7), 608-624). Estas estructuras tipo anillo formadas generalmente por C, N y O han sido durante los últimos 50 años base de muchos compuestos líder en estudios farmacológicos, sirviendo de inspiración para casi cada nuevo fármaco introducido por la industria farmacéutica en el mercado, tal es el ejemplo de la ciclosporina y la vancomicina entre otros. La estructura macrocíclica es particularmente atractiva para la industria farmacéutica ya que la estructura tipo anillo ayuda a estabilizar la droga frente a la biodegradación que sufren en el cuerpo humano y aumenta la efectividad fijando la conformación biológicamente activa.

## 10 Descripción de la invención

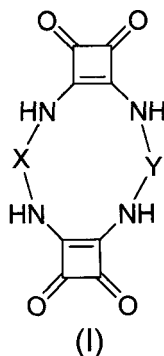
La presente invención proporciona el uso de compuestos macrocíclicos de base escuaramida, como agentes inhibidores de kinasas y agentes antitumorales. Las kinasas inhibidas son enzimas muy relevantes para la proliferación y transformación celular y están relacionadas con enfermedades tales como el cáncer, diabetes, enfermedades neurodegenerativas, replicación de virus HIV, entre otras. Los resultados obtenidos (ver ejemplos) demuestran el uso de macrociclos escuaramídicos en el desarrollo de fármacos indicados para el tratamiento de diversos tipos de cáncer, como son el linfoma de células B y T ó el glioblastoma.

Los compuestos macrocíclicos, de la presente invención, de base escuaramida y de diverso tamaño, resultan ser potentes inhibidores kinasas "*in vitro*". Además, se demuestra (ver ejemplos) que poseen una actividad citotóxica y citoestática frente a líneas tumorales humanas de linfoma y glioblastoma.

Los macrociclos de la invención se pueden obtener a partir de una reacción de macrociclación de las oligoescuaramidas de partida. Se trata de escuaramidas secundarias unidas entre si mediante espaciadores de diversa naturaleza y funcionalizados, en todos los casos o en algunos, con grupos donadores y/o aceptores de enlaces de hidrógeno. El número de unidades escuaramida en los macrociclos puede variar desde 2 hasta 10.

La capacidad donadora-aceptora de enlaces de hidrógeno de las escuaramidas permite la síntesis de los compuestos macrocíclicos a partir de compuestos oligoescuaramídicos preorganizados, mediante una sencilla reacción de macrociclación, obteniéndose en todos los casos excelentes rendimientos (>80%).

Un primer aspecto de la presente invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula general (I) o cualquiera de sus sales (a partir de ahora compuestos de la invención) para la elaboración de una composición farmacéutica:



donde:

X e Y, son iguales o diferentes y se seleccionan de la lista que comprende:

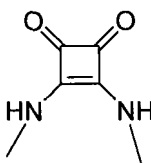
- un grupo alquil ( $C_1$ - $C_{10}$ );
- un grupo  $-R^1-NR-R^2-$ ; o
- un grupo  $-(R^1-NR-R^2-esquaramida- R^1-NR-R^2)_n$ ; donde

R se selecciona de entre los grupos, sustituidos o no sustituidos, alquil ( $C_1$ - $C_{10}$ ), aril o heteroaril;

$R^1$  y  $R^2$  son iguales o diferentes y se seleccionan de entre los grupos, sustituidos o no sustituidos, alquil ( $C_1$ - $C_5$ ) o acilo; y

n toma los valores de 1 a 8, preferiblemente n toma los valores de 1 a 6.

Se entiende por “escuaramida” al grupo de fórmula:



El término “alquilo” se refiere en la presente invención a cadenas alifáticas, lineales o ramificadas, que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, tert-butilo, sec-butilo, n-pentilo, etc. Los radicales alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como un cicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxilo, halógeno, nitro, amino o amonio. Preferiblemente es un grupo bencil, que a su vez puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes tales como alcoxilo, halógeno, nitro, amino o amonio.

El término “arilo” se refiere en la presente invención a una cadena carbocíclica aromática, que tiene de 6 a 18 átomos de carbono, pudiendo ser de anillo único ó múltiple, en este último caso con anillos separados y/o condensados. Un ejemplo, no limitante, de arilo es un grupo fenil, naftilo, indenilo, etc... Preferiblemente el grupo arilo es un fenil.

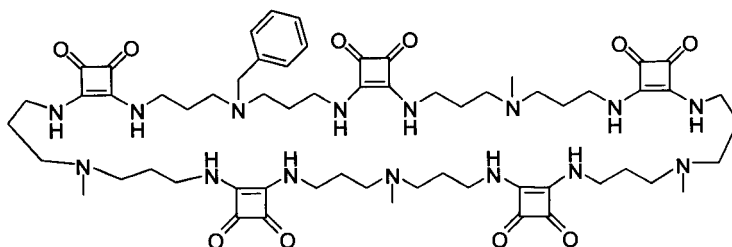
El término “heteroarilo” se refiere en la presente invención a una cadena cíclica aromática que tiene de 5 a 18 átomos, incluyendo de 1 a 5 heteroátomos, principalmente N pero que puede contener O y/o S. La cadena puede ser de anillo único o múltiple. Como ejemplos no limitantes de heteroarilo se citan, azina, pirrol, ozazol, piridina, pirimidina, diazina, purina, etc.

El término “acilo” se refiere, en la presente invención, a un derivado de ácido carboxílico por eliminación de un grupo hidroxilo. Los derivados de ácido carboxílico tienen como fórmula general  $R^3-CO-$ , donde  $R^3$  es un grupo alquilo con las acepciones anteriores y preferiblemente se refiere a grupos alquilo ( $C_1-C_7$ ), lineal o ramificado.  $R^2$  forma un grupo amida con el nitrógeno del grupo  $-R^1NRR^2-$ , y puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes tales como un alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxilo, halógeno, haloalquilo, nitro, amino, amonioalquilo, amonocicloalquilo o tiol. Preferiblemente,  $R^3$  puede estar sustituido por un grupo tiol, que a su vez puede estar sustituido por un grupo alquilo.

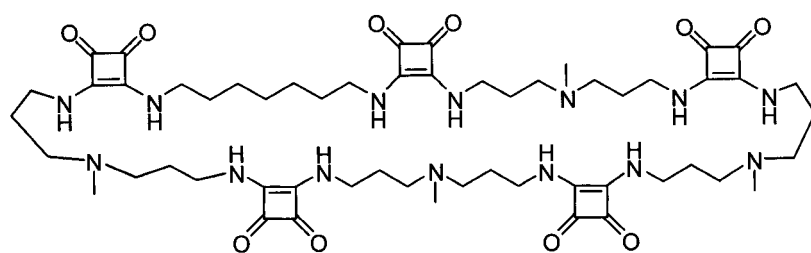
En una realización preferida de los compuestos de la invención, X o Y es un grupo heptil.

Cuando X ó Y se selecciona del grupo  $-R^1NRR^2-$  o del grupo  $-(R^1-NR-R^2-esquaramida- R^1-NR-R^2)_n$ , preferiblemente  $R^1$  ó  $R^2$  es un grupo propil o un grupo acilo ( $COR^3$ ), donde  $R^3$  es un grupo alquilo, preferiblemente un grupo metilo, sustituido por un grupo tioalquilo ( $S(C_1-C_3)$ ), preferiblemente un grupo tiolmetil. En una realización preferida R es un grupo metil, bencil o bencil sustituido. Cuando R es un grupo bencil sustituido es preferiblemente por un grupo nitro formando un grupo nitrobencil.

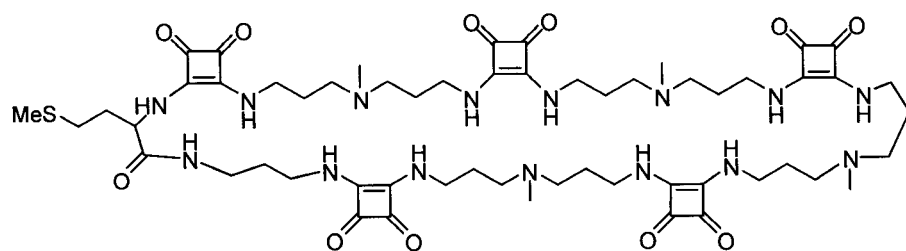
Los compuestos de fórmula general (I) se pueden seleccionar de entre las siguientes fórmulas de 1 a 11:



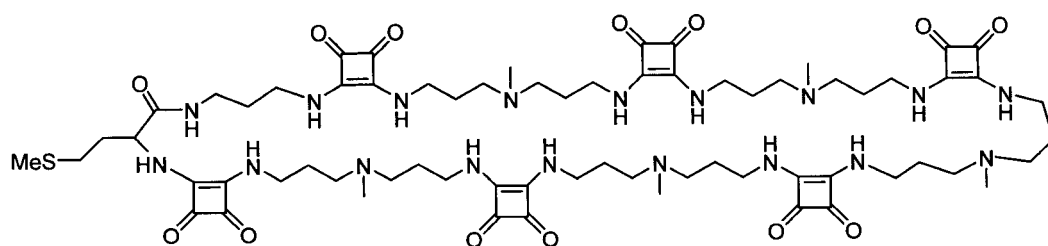
Compuesto 1



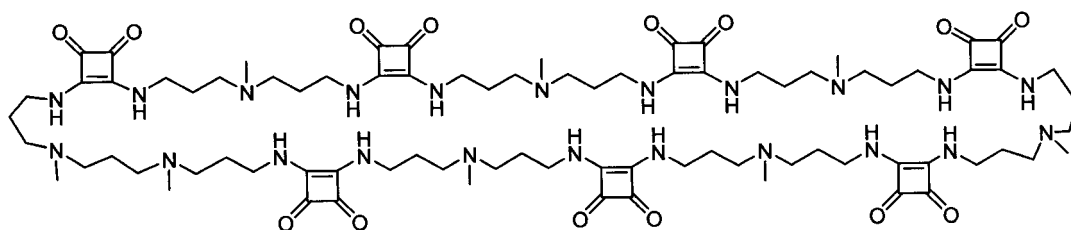
Compuesto 2



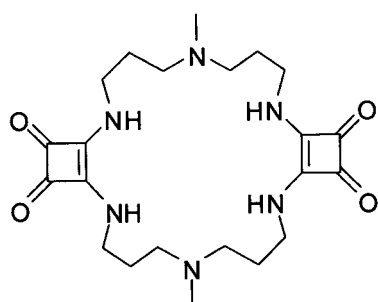
Compuesto 3



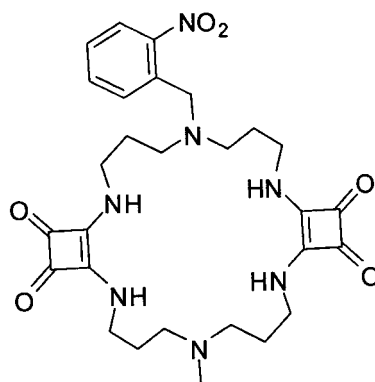
Compuesto 4



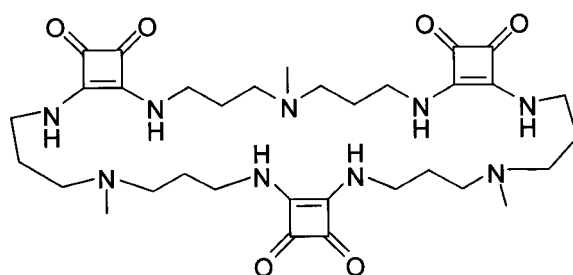
Compuesto 5



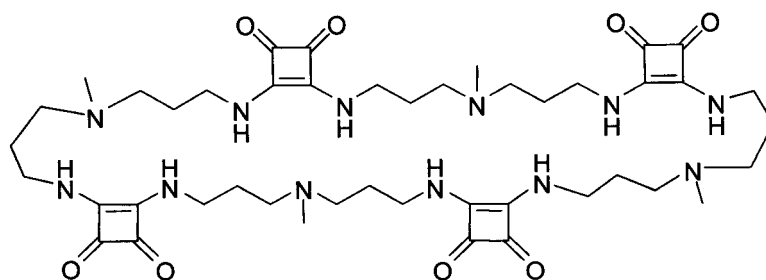
Compuesto 6



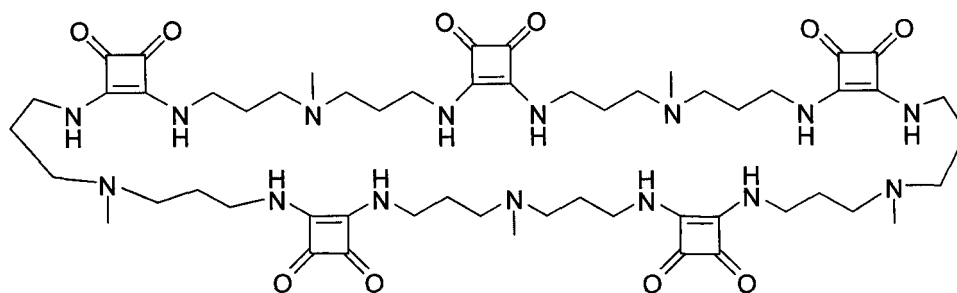
Compuesto 7



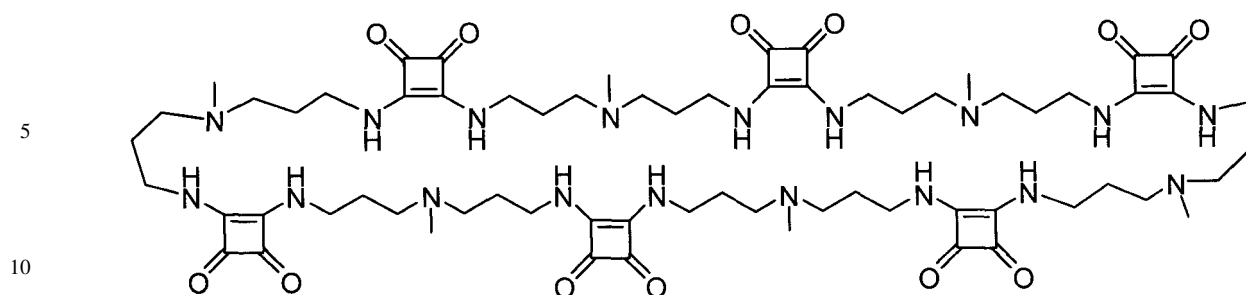
Compuesto 8



Compuesto 9



Compuesto 10



Compuesto 11

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de los compuestos de la invención para la elaboración de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades asociadas con la inhibición de kinasas.

Las enfermedades asociadas con la inhibición de kinasas se pueden seleccionar entre enfermedades tumorales, diabetes, enfermedades neurodegenerativas (como por ejemplo Alzheimer) o replicación de virus HIV.

Entre los tumores se destacan, sin excluir a otros tipos, los linfomas de células B y T y el glioblastoma.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I) junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Dicha composición se utilizará en una cantidad terapéuticamente efectiva.

Los adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden ser utilizados en dichas composiciones son los adyuvantes y vehículos conocidos por los técnicos en la materia y utilizados habitualmente en la elaboración de composiciones terapéuticas.

Los compuestos de la invención, sus sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y/o solvatos, así como las composiciones farmacéuticas que los contienen, pueden ser utilizados junto con otros fármacos, o principios activos, adicionales para proporcionar una terapia de combinación. Dichos fármacos adicionales pueden formar parte de la misma composición farmacéutica o, alternativamente, pueden ser proporcionados en forma de una composición separada para su administración simultánea o no a la de la composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o un profármaco, solvato, derivado o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En el sentido utilizado en esta descripción, la expresión “cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a la cantidad del agente o compuesto capaz de desarrollar la acción terapéutica determinada por sus propiedades farmacológicas, calculada para producir el efecto deseado y, en general, vendrá determinada, entre otras causas, por las características propias de los compuestos, incluyendo la edad, estado del paciente, la severidad de la alteración o trastorno, y de la ruta y frecuencia de administración.

Dicha composición terapéutica se puede preparar en forma de una forma sólida o suspensión acuosa, en un diluyente farmacéuticamente aceptable. La composición terapéutica proporcionada por esta invención puede ser administrada por cualquier vía de administración apropiada, para lo cual dicha composición se formulará en la forma farmacéutica adecuada a la vía de administración elegida. En una realización particular, la administración de la composición terapéutica proporcionada por esta invención se efectúa por vía oral, tópica, rectal o parenteral (incluyendo subcutánea, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intravenosa, etc.). Una revisión de las distintas formas farmacéuticas de administración de medicamentos y de los excipientes necesarios 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, o en otros habituales o similares de las Farmacopeas Española y de Estados Unidos.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos 1 a 5, descritos anteriormente.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra “comprende” y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

**Breve descripción de las figuras**

Fig. 1. Representa la viabilidad celular (células Jeko-1) en función de la concentración del compuesto 10, con el fin de calcular la IC<sub>50</sub>.

Fig. 2. Representa la viabilidad celular (células Jeko-1) en función de la concentración del compuesto 11, con el fin de calcular la IC<sub>50</sub>.

Fig. 3. Muestra los perfiles citométricos tras mareaje con yoduro de propidio de células Jeko tratadas durante el tiempo indicado con el compuesto 10.

Fig. 4. Muestra los perfiles citométricos tras mareaje con yoduro de propidio de células JVM-2 tratadas durante el tiempo indicado con el compuesto 10.

Fig. 5. Muestra las imágenes representativas de células U87 tratadas con el compuesto 10 y de células control. La gráfica representa la cuantificación porcentual de la formación de esferoides multicelulares tumorales en ambas condiciones.

Fig. 6. Muestra los ensayos de crecimiento celular en placa. En la gráfica se representa el crecimiento celular (incremento del número de células/día) de las células U87 sin tratar (control) o tratadas con el compuesto 10.

**Ejemplos**

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que pone de manifiesto la especificidad y efectividad de los compuestos de la invención.

La reacción de macrociclación, así como la síntesis y descripción de los compuestos 9 a 11, están descritos en el artículo de Rotger, C, *et al.*, *Angew. Chem. Int.*, 2006, 45, 6844-6848. Para la síntesis del resto de compuestos descritos en esta invención se utiliza la misma metodología a la ya descrita en dicho artículo.

**1. Inhibición de kinasas**

Se demuestra la capacidad de estos compuestos para inhibir de forma significativa un amplio número de proteínas kinasa “*in vitro*” muchas de ellas de gran relevancia clínica. Concretamente, frente a un panel de 210 kinasas representativas del kinoma humano, los compuestos testados inhibieron en un 75% la actividad de 25 de ellas en ensayos *in Vitro* (Tabla 1).

TABLA 1

Se indica en las siguientes tablas el nombre de la kinasa y el efecto (por duplicado) del compuesto 10 sobre su actividad. El número indicado representa el % de actividad kinasa residual

| # | Kinasa  | 10  | 10  | 8  | AKT2           | 149 | 123 |
|---|---------|-----|-----|----|----------------|-----|-----|
| 1 | ABL1    | 12  | 13  | 9  | AKT3           | 97  | 89  |
| 2 | ABL1 TI | 70  | 60  | 10 | ALK            | 63  | 66  |
| 3 | ABL2    | 163 | 166 | 11 | AMPK-alpha1 fl | 71  | 76  |
| 4 | ACK1    | 2   | 2   | 12 | AMPK-alpha1 tr | 30  | 28  |
| 5 | ACV-R1  | 55  | 61  | 13 | ARK5           | 83  | 81  |
| 6 | ACV-R1B | 104 | 91  | 14 | Aurora-A       | 86  | 69  |
| 7 | AKT1    | 78  | 73  | 15 | Aurora-B       | 183 | 196 |

# ES 2 340 979 B1

|    |    |                |     |     |     |             |     |     |
|----|----|----------------|-----|-----|-----|-------------|-----|-----|
| 5  | 16 | Aurora-C       | 198 | 196 | 65  | EPHB2       | 35  | 37  |
|    | 17 | AXL            | 53  | 48  | 66  | EPHB3       | 169 | 171 |
|    | 18 | BLK            | 86  | 73  | 67  | EPHB4       | 69  | 69  |
|    | 19 | BMX            | 232 | 231 | 68  | ERBB2       | 63  | 154 |
|    | 20 | B-RAF VE       | 119 | 133 | 69  | ERBB4       | 184 | 191 |
| 10 | 21 | B-RAF wt       | 115 | 127 | 70  | ERK2        | 203 | 170 |
|    | 22 | BRK            | 47  | 46  | 71  | FAK fl      | 29  | 27  |
|    | 23 | BTK            | 299 | 303 | 72  | FAK tr      | 31  | 26  |
|    | 24 | CAMK2A         | 46  | 49  | 73  | FER         | 161 | 161 |
|    | 25 | CDC42BPA       | 273 | 258 | 74  | FGF-R1      | 232 | 180 |
| 15 | 26 | CDC42BPB       | 62  | 59  | 75  | FGF-R1 VM   | 17  | 15  |
|    | 27 | CDK1/CycB1     | 38  | 38  | 76  | FGF-R2      | 18  | 13  |
|    | 28 | CDK1/CycE      | 70  | 71  | 77  | FGF-R3      | 164 | 177 |
|    | 29 | CDK2/CycA      | 30  | 27  | 78  | FGF-R4      | 196 | 211 |
|    | 30 | CDK2/CycE      | 40  | 43  | 79  | FGR         | 137 | 134 |
| 20 | 31 | CDK3/CycE      | 48  | 45  | 80  | FLT3        | 92  | 81  |
|    | 32 | CDK4/CycD1     | 96  | 99  | 81  | FLT3 DY     | 507 | 547 |
|    | 33 | CDK4/CycD3     | 20  | 21  | 82  | FRK         | 174 | 172 |
|    | 34 | CDK5/p25NCK    | 17  | 16  | 83  | FYN         | 51  | 26  |
|    | 35 | CDK5/p35NCK    | 26  | 23  | 84  | GRK2        | 157 | 163 |
| 25 | 36 | CDK6/CycD1     | 96  | 98  | 85  | GRK3        | 54  | 43  |
|    | 37 | CDK7/CycH/Mat1 | 21  | 19  | 86  | GRK4        | 146 | 108 |
|    | 38 | CDK8/CycC      | 57  | 63  | 87  | GRK6        | 222 | 229 |
|    | 39 | CDK9/CycT      | 12  | 12  | 88  | GSK3-alpha  | 118 | 108 |
|    | 40 | CHK1           | 23  | 22  | 89  | GSK3-beta   | 31  | 42  |
| 30 | 41 | CHK2           | 106 | 87  | 90  | HCK         | 145 | 138 |
|    | 42 | CK1-alpha1     | 176 | 169 | 91  | HIPK1       | 87  | 88  |
|    | 43 | CK1-delta      | 133 | 133 | 92  | HIPK3       | 60  | 51  |
|    | 44 | CK1-gamma1     | 152 | 145 | 93  | HRI         | 136 | 133 |
|    | 45 | CK1-gamma2     | 74  | 65  | 94  | IGF1-R      | 165 | 161 |
| 40 | 46 | CK1-gamma3     | 161 | 157 | 95  | IKK-alpha   | 73  | 71  |
|    | 47 | CK2-alpha1     | 611 | 541 | 96  | IKK-beta    | 85  | 84  |
|    | 48 | CK2-alpha2     | 250 | 218 | 97  | IKK-epsilon | 178 | 169 |
|    | 49 | CLK1           | 128 | 129 | 98  | INS-R       | 32  | 28  |
|    | 50 | COT            | 90  | 96  | 99  | IRAK1       | 126 | 138 |
| 45 | 51 | CSF1R          | 83  | 76  | 100 | IRAK4       | 38  | 46  |
|    | 52 | CSK            | 5   | 4   | 101 | ITK         | 27  | 27  |
|    | 53 | DAPK1          | 57  | 55  | 102 | JAK2        | 55  | 59  |
|    | 54 | DAPK2          | 61  | 54  | 103 | JAK3        | 52  | 47  |
|    | 55 | DAPK3          | 37  | 35  | 104 | JNK1        | 40  | 40  |
| 50 | 56 | DCAMKL2        | 111 | 86  | 105 | JNK3        | 43  | 44  |
|    | 57 | DYRK1A         | 25  | 29  | 106 | KIT         | 132 | 120 |
|    | 58 | EEF2K          | 111 | 112 | 107 | LCK         | 92  | 84  |
|    | 59 | EGF-R          | 175 | 172 | 108 | LIMK1       | 71  | 68  |
|    | 60 | EPHA1          | 81  | 82  | 109 | LYN         | 56  | 69  |
| 55 | 61 | EPHA2          | 123 | 195 | 110 | MAP4K4      | 256 | 190 |
|    | 62 | EPHA3          | 172 | 158 | 111 | MAPKAPK3    | 45  | 41  |
|    | 63 | EPHA4          | 63  | 58  | 112 | MAPKAPK5    | 37  | 34  |
|    | 64 | EPHB1          | 140 | 146 | 113 | MARK1       | 75  | 68  |

# ES 2 340 979 B1

|    |     |             |     |     |     |         |     |     |
|----|-----|-------------|-----|-----|-----|---------|-----|-----|
| 5  | 114 | MARK2       | 72  | 74  | 163 | PLK1    | 83  | 86  |
|    | 115 | MARK3       | 45  | 49  | 164 | PLK3    | 129 | 120 |
|    | 116 | MATK        | 2   | 9   | 165 | PRK1    | 14  | 26  |
|    | 117 | MEK1 SESE   | 103 | 91  | 166 | PRKG1   | 119 | 125 |
|    | 118 | MEK1 wt     | 85  | 85  | 167 | PRKG2   | 42  | 46  |
|    | 119 | MET         | 26  | 24  | 168 | PRKX    | 25  | 41  |
| 10 | 120 | MINK1       | 56  | 42  | 169 | PYK2    | 67  | 64  |
|    | 121 | MKK6 SDTD   | 291 | 230 | 170 | RAF1    | 127 | 120 |
|    | 122 | MST1        | 77  | 58  | 171 | RET     | 151 | 143 |
|    | 123 | MST2        | 35  | 38  | 172 | ROCK1   | 157 | 152 |
| 15 | 124 | MST3        | 73  | 83  | 173 | ROCK2   | 54  | 47  |
|    | 125 | MST4        | 96  | 106 | 174 | RON     | 87  | 62  |
|    | 126 | MUSK        | 20  | 17  | 175 | ROS     | 26  | 24  |
|    | 127 | MYLK2       | 67  | 71  | 176 | RPS6KA1 | 46  | 30  |
| 20 | 128 | NEK2        | 94  | 92  | 177 | RPS6KA2 | 81  | 60  |
|    | 129 | NEK3        | 207 | 184 | 178 | RPS6KA3 | 28  | 23  |
|    | 130 | NEK6        | 25  | 23  | 179 | RPS6KA4 | 49  | 46  |
|    | 131 | NEK7        | 119 | 101 | 180 | RPS6KA5 | 72  | 71  |
| 25 | 132 | NIK         | 95  | 83  | 181 | RPS6KA6 | 40  | 37  |
|    | 133 | NLK         | 8   | 8   | 182 | S6K     | 24  | 21  |
|    | 134 | p38-alpha   | 252 | 167 | 183 | SAK     | 133 | 111 |
|    | 135 | p38-beta    | 280 | 201 | 184 | SGK1    | 47  | 49  |
| 30 | 136 | p38-gamma   | 165 | 134 | 185 | SGK2    | 160 | 183 |
|    | 137 | PAK1        | 153 | 155 | 186 | SGK3    | 94  | 96  |
|    | 138 | PAK2        | 88  | 83  | 187 | SNARK   | 84  | 86  |
|    | 139 | PAK3        | 78  | 68  | 188 | SNK     | 44  | 44  |
| 35 | 140 | PAK4        | 20  | 19  | 189 | SRC     | 192 | 239 |
|    | 141 | PAK6        | 17  | 19  | 190 | SRPK1   | 43  | 42  |
|    | 142 | PAK7        | 17  | 13  | 191 | SRPK2   | 35  | 32  |
|    | 143 | PBK         | 26  | 18  | 192 | SYK     | 100 | 105 |
| 40 | 144 | PCTAIRE1    | 59  | 59  | 193 | TBK1    | 144 | 119 |
|    | 145 | PDGFR-alpha | 48  | 46  | 194 | TGFB-R1 | 17  | 21  |
|    | 146 | PDGFR-beta  | 53  | 42  | 195 | TIE2    | 97  | 63  |
|    | 147 | PDK1        | 34  | 35  | 196 | TRK-A   | 159 | 154 |
| 45 | 148 | PIM1        | 23  | 20  | 197 | TRK-B   | 32  | 27  |
|    | 149 | PIM2        | 126 | 91  | 198 | TRK-C   | 17  | 17  |
|    | 150 | PKA         | 367 | 404 | 199 | TSF1    | 117 | 105 |
| 50 | 151 | PKC-alpha   | 13  | 12  | 200 | TSK2    | 56  | 61  |
|    | 152 | PKC-beta1   | 17  | 20  | 201 | TTK     | 71  | 68  |
|    | 153 | PKC-beta2   | 25  | 31  | 202 | TYRO3   | 388 | 367 |
|    | 154 | PKC-delta   | 140 | 167 | 203 | VEGF-R1 | 118 | 131 |
| 55 | 155 | PKC-epsilon | 173 | 158 | 204 | VEGF-R2 | 168 | 189 |
|    | 156 | PKC-eta     | 22  | 33  | 205 | VEGF-R3 | 104 | 109 |
|    | 157 | PKC-gamma   | 16  | 24  | 206 | VRK1    | 18  | 27  |
|    | 158 | PKC-iota    | 120 | 164 | 207 | WEE1    | 43  | 41  |
| 60 | 159 | PKC-mu      | 196 | 212 | 208 | WNK3    | 131 | 136 |
|    | 160 | PKC-nu      | 26  | 35  | 209 | YES     | 100 | 105 |
|    | 161 | PKC-theta   | 29  | 38  | 210 | ZAP70   | 19  | 20  |
|    | 162 | PKC-zeta    | 110 | 124 |     |         |     |     |

Las celdas sombreadas corresponden a una actividad residual  $\leq 50\%$

## ES 2 340 979 B1

Determinación comparativa de la actividad de 4 compuestos frente a 25 kinasas

TABLA 2

Valores de actividad kinasa residual (en %) en respuesta al tratamiento con 4 compuestos, dos de ellos controles y dos efectivos en ensayos celulares (Compuestos 6, 7, 10 y 11)

| #  | Kinasa         | 6   | 7   | 10 | 11  |
|----|----------------|-----|-----|----|-----|
| 1  | ABL1           | 94  | 46  | 14 | 17  |
| 2  | CDK1           | 402 | 185 | 14 | 128 |
| 3  | CDK4/CycD3     | 100 | 90  | 90 | 58  |
| 4  | CDK5/p25NCK    | 81  | 65  | 18 | 38  |
| 5  | CDK7/CycH/Mat1 | 117 | 97  | 30 | 112 |
| 6  | CDK9/CycT      | 57  | 62  | 12 | 17  |
| 7  | CHK1           | 50  | 20  | 24 | 27  |
| 8  | CSK            | 66  | 42  | 3  | 37  |
| 9  | FGF-R1 VM      | 83  | 53  | 12 | 29  |
| 10 | FGF-R2 VM      | 80  | 71  | 12 | 76  |
| 11 | MATK           | 186 | 157 | 0  | 117 |
| 12 | MET            | 91  | 66  | 13 | 21  |
| 13 | MUSK           | 96  | 44  | 14 | 15  |
| 14 | NLK            | 78  | 67  | 6  | 32  |
| 15 | PAK4           | 70  | 68  | 22 | 27  |
| 16 | PAK7           | 70  | 59  | 12 | 32  |
| 17 | PKC-alpha      | 93  | 58  | 13 | 17  |
| 18 | PKC-beta1      | 85  | 55  | 14 | 44  |
| 19 | PKC-gamma      | 101 | 77  | 4  | 11  |
| 20 | PRK1           | 86  | 53  | 36 | 49  |
| 21 | S6K            | 78  | 32  | 13 | 20  |
| 22 | TGFB-R1        | 91  | 41  | 10 | 37  |
| 23 | TRK-C          | 106 | 170 | 8  | 73  |
| 24 | VRK1           | 74  | 29  | 11 | 32  |
| 25 | ZAP70          | 434 | 413 | 5  | 286 |

Las celdas sombreadas corresponden a una actividad residual  $\leq 50\%$

Entre estas kinasas se encuentran algunas tan relevantes para la biología tumoral como Abl1, cdk4, Chk1, PKC, c-Met y FGFR, entre otras.

### Cálculo de las $IC_{50}$

Se determinó las  $IC_{50}$  de las kinasas más sensibles frente al compuesto 10, obteniéndose valores para dicho parámetro, mayoritariamente en el rango micromolar. Para ello se seleccionaron las 25 kinasas inhibidas más del 80% por el compuesto en ensayos *in vitro*. Los valores obtenidos se resumen en la tabla 3.

TABLA 3

Valores de  $IC_{50}$  para el compuesto 10, obtenidos para 25 kinasas. Para las kinasas ACK1, MATK y ZAP70 los valores de  $IC_{50}$  no se pudieron calcular

| No. ensayos | Kinasa         | IC50     |
|-------------|----------------|----------|
| 1           | ABL1           | 5.40E-06 |
| 2           | ACK1           | -        |
| 3           | CDK4/CycD3     | 5.40E-06 |
| 4           | CDK4/CycD3     | 5.30E-06 |
| 5           | CDK5/p25NCK    | 9.20E-06 |
| 6           | CDK7/CycH/Mat1 | 2.80E-05 |
| 7           | CDK9/CycT      | 3.70E-06 |
| 8           | CHK1           | 1.40E-06 |
| 9           | CSK            | 1.30E-05 |
| 10          | CSK            | 7.20E-06 |
| 11          | FGF-R1 VM      | 2.60E-06 |
| 12          | FGF-R2         | 5.40E-06 |
| 13          | MATK           | -        |
| 14          | MATK           | -        |
| 15          | MET            | 3.70E-06 |
| 16          | MUSK           | 1.50E-06 |
| 17          | NLK            | 4.30E-06 |
| 18          | NLK            | 4.30E-06 |
| 19          | PAK4           | 4.30E-06 |
| 20          | PAK7           | 4.90E-06 |
| 21          | PKC-alpha      | 2.30E-06 |
| 22          | PKC-beta1      | 7.60E-06 |
| 23          | PKC-gamma      | 5.80E-06 |
| 24          | PKC-gamma      | 4.90E-06 |
| 25          | PLK1           | 2.60E-05 |
| 26          | S6K            | 4.40E-06 |
| 27          | TGFB-R1        | 3.30E-06 |
| 28          | TRK-C          | 7.20E-06 |
| 29          | TRK-C          | 6.60E-06 |
| 30          | VRK1           | 2.40E-06 |
| 31          | ZAP70          | -        |
| 32          | ZAP70          | -        |

Es interesante destacar que las  $IC_{50}$  determinadas frente a kinasas en ensayos *in vitro* son muy similares a las  $GC_{50}$  obtenidas en ensayos de viabilidad celular, sugiriendo que estos compuestos atraviesan de forma muy eficiente las membranas celulares y son razonablemente estables en el citosol.

Debe tenerse en cuenta el elevado interés biomédico de la inhibición de algunas de las kinasas analizadas. A modo de ejemplo, la kinasa **Ack1** (inhibida en un 85% por el compuesto 10) está claramente implicada en el desarrollo del cáncer de próstata. La kinasa **c-Met** (inhibida en un 80-85% por los compuestos 10 y 11), por su parte, es un receptor tirosina kinasa claramente implicado en el desarrollo de diferentes neoplasias, y específicamente en la invasión tumoral. Por otro lado, las kinasas **cdk5** y **cdk9** (inhibidas en un 80% y 87% por el compuesto 10) están implicadas tanto en cáncer como en diversas enfermedades neurodegenerativas, en diabetes e incluso en la replicación del virus VIH. Podríamos continuar citando más ejemplos, aunque baste señalar el papel clave de kinasas inhibidas por estos compuestos como **S6K** o **PKC $\alpha$** , entre otras, en procesos de señalización celular desregulados en numerosos tumores y enfermedades metabólicas. Finalmente, cabe recordar que las kinasas evaluadas representan una fracción del kinoma

humano, por lo que quizás haya kinasas no evaluadas todavía cuya inhibición por cicloescuaramidas sea mucho mayor y por lo tanto más relevante.

#### 5 Tests antitumor

La eficacia antiproliferativa de los macrociclos oligoescuaramídicos se ha demostrado en células cancerígenas de linfoma humanas: linfoma T (Hut, Karpas-45), linfoma B-MCL (Jeko-1, JVM-2, Rec-1, Granta-519) y glioblastoma (U-87).

A modo de ejemplo se presenta los resultados obtenidos en ensayos de viabilidad celular en la tabla 4.

TABLA 4

*Resumen de la viabilidad celular (48 y 72 h) tras tratamiento con el compuesto 10. La viabilidad se expresa como el porcentaje de células viables tras el tratamiento respecto a las células control (no tratadas)*

| Linea Celular          | % Viabilidad Celular |
|------------------------|----------------------|
| <b>Glioblastoma</b>    | <b>72h</b>           |
| U87                    | 25                   |
| U251                   | 85                   |
| <b>Linfoma T</b>       | <b>72h</b>           |
| Hut                    | 60                   |
| Karpas-45              | 13                   |
| <b>Linfoma B (MCL)</b> | <b>48h</b>           |
| Jeko-1                 | 46                   |
| JVM-2                  | 24                   |
| Rec-1                  | 44                   |
| Granta-519             | 58                   |

#### 45 Determinación de la $IC_{50}$ en ensayos de viabilidad celular

Se determinó las  $IC_{50}$  en ensayos de viabilidad celular para algunos de los macrociclos preparados en células tipo Jeko-1(linfoma B (MCL)). Con un periodo total de incubación de 48 h.

TABLA 5

*$IC_{50}$  obtenidos para los compuestos testados frente a células Jeko-1*

| Compuesto    | $IC_{50}$ ( $\mu M$ ) |
|--------------|-----------------------|
| Compuesto 10 | 30.7                  |
| Compuesto 11 | 9.4                   |
| Compuesto 12 | 10                    |
| Compuesto 5  | 50                    |
| Compuesto 3  | 34                    |
| Compuesto 1  | 27                    |
| Compuesto 4  | 24                    |
| Compuesto 2  | 45                    |

## ES 2 340 979 B1

A modo de ejemplo, se muestran las curvas de crecimiento obtenidas en los ensayos de viabilidad celular para el cálculo de las  $IC_{50}$  frente a células Jeko-1 para los compuestos 10 y 11 (Fig. 1 y 2).

5 Las oligoesquaramidas macrocíclicas ejercen efectos citostáticos y citotóxicos en los diversos modelos celulares de tumores de origen humano probados.

### *Estudios del perfil de ciclo celular y apoptosis mediante citometría de flujo*

10 Se ha comprobado mediante citometría de flujo que las oligoesquaramidas macrocíclicas testadas inducen, en función de la línea celular, la inhibición de la progresión de la fase G1 del ciclo celular y/o la inducción de apoptosis (sub-G1) (ver Fig. 3 y 4).

### *Ensayos de crecimiento de esferoides multicelulares*

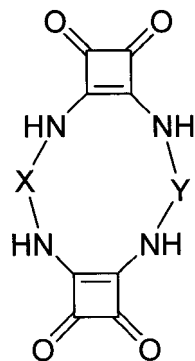
En las células U87 de Glioblastoma, estos compuestos reducen su crecimiento y viabilidad a largo plazo y en 3D, al inhibir la formación de esferoides multicelulares tumorales y reducir su capacidad clonogénica. (ver Fig. 5).

### *Toxicidad y Selectividad*

Además, es especialmente interesante resaltar que estos compuestos no actúan como tóxicos celulares indiscriminados sino que muestran una elevada selectividad frente a algunos tipos celulares. De hecho, no afectan a la viabilidad de células normales como las NIH 3T3. Esta selectividad se muestra incluso frente a líneas de células tumorales del mismo origen: por ejemplo, mientras que son muy activos en células U87 de glioblastoma, prácticamente no afectan a las células U251, también de glioblastoma. De forma similar, muestran mucha mayor actividad frente a algunos subtipos de células de linfoma que otros. Todo esto sugiere que actúan contra dianas celulares específicas de algunos tipos celulares, en correlación con su actividad frente a numerosas kinasas.

REIVINDICACIONES

1. Uso del compuesto de fórmula general (I):



(I)

donde:

X e Y, son iguales o diferentes y se seleccionan de la lista que comprende:

- un grupo alquil ( $C_2-C_9$ );
- un grupo  $-R^1-NR-R^2-$ ; o
- un grupo  $-(R^1-NR-R^2-esquaramida -R^1-NR-R^2)_n$ ; donde

R se selecciona de entre los grupos, sustituidos o no sustituidos, alquil ( $C_1-C_5$ ), aril o heteroaril;

$R^1$  y  $R^2$ , son iguales o diferentes y se seleccionan de entre los grupos, sustituidos o no sustituidos, alquil ( $C_1-C_5$ ) o acilo; y

n toma los valores de entre 1 y 8.

o cualquiera de sus sales, para la elaboración de una composición farmacéutica.

2. Uso del compuesto según la reivindicación 1, donde X o Y es un grupo heptilo.

3. Uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, donde X ó y es un grupo  $-R^1-NR-R^2-$ .

4. Uso del compuesto según la reivindicación 3, donde  $R^1$  ó  $R^2$  es un grupo propilo.

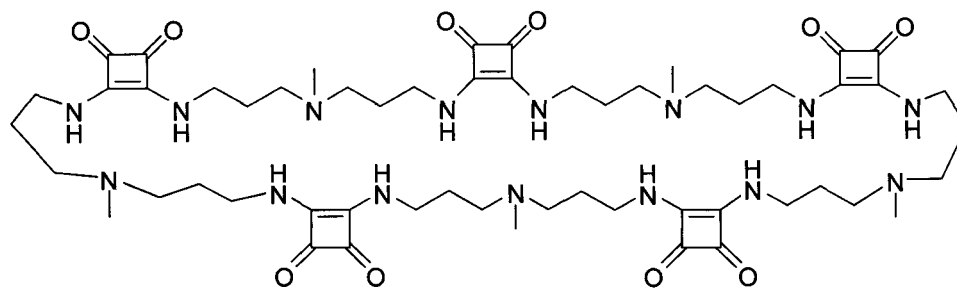
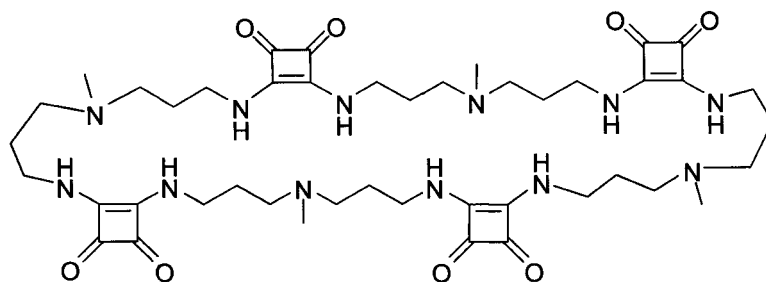
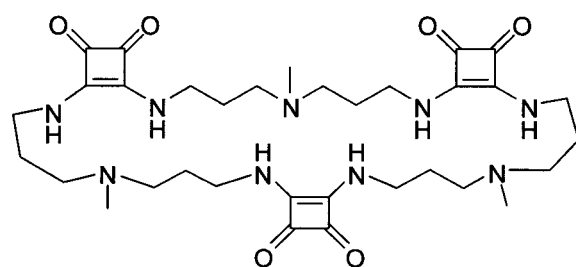
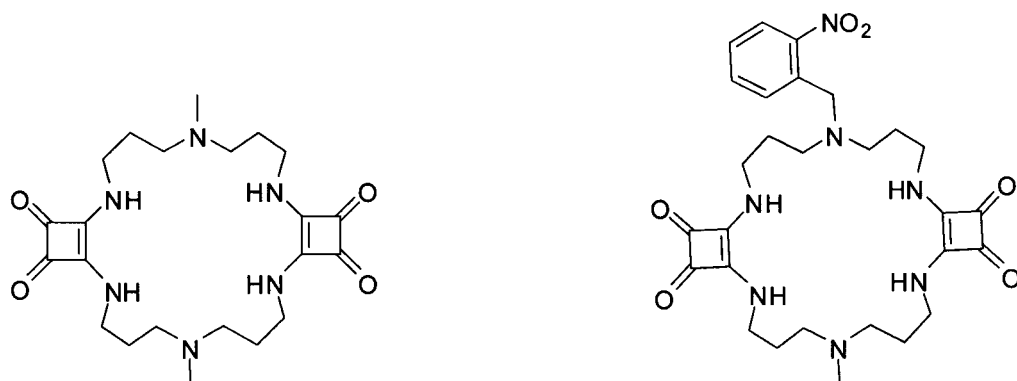
5. Uso del compuesto según la reivindicación 3, donde  $R^1$  o  $R^2$  es un grupo acilo ( $COR^3$ ), y  $R^3$  es un grupo alquilo sustituido con un grupo tioalquilo ( $C_1-C_3$ ).

6. Uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde X e Y son un grupo  $-(R^1-NR-R^2-esquaramida -R^1-NR-R^2)_n$ , donde n toma los valores de 1 a 6.

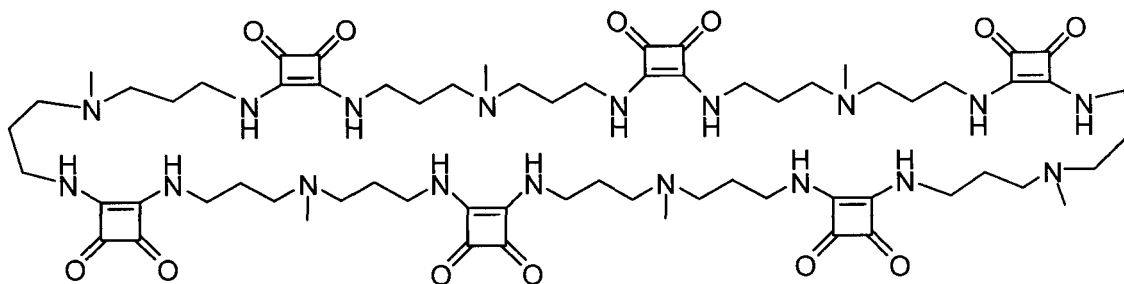
7. Uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde R es un grupo metil, bencil o bencil sustituido.

8. Uso del compuesto según reivindicación 7, donde R es un grupo nitrobencil.

9. Uso del compuesto según la reivindicación 1, de fórmula:



6



10. Uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para el tratamiento de enfermedades asociadas con la inhibición de kinasas.

11. Uso del compuesto según la reivindicación 10, donde las enfermedades asociadas con la inhibición de kinasas son enfermedades tumorales.

12. Uso del compuesto según la reivindicación 11, donde los tumores son el linfoma de células B y T o el glioblastoma.

13. Uso del compuesto según la reivindicación 10, donde las enfermedades asociadas con la inhibición de kinasas es diabetes.

14. Uso del compuesto según la reivindicación 10, donde las enfermedades asociadas con la inhibición de kinasas son enfermedades neurodegenerativas.

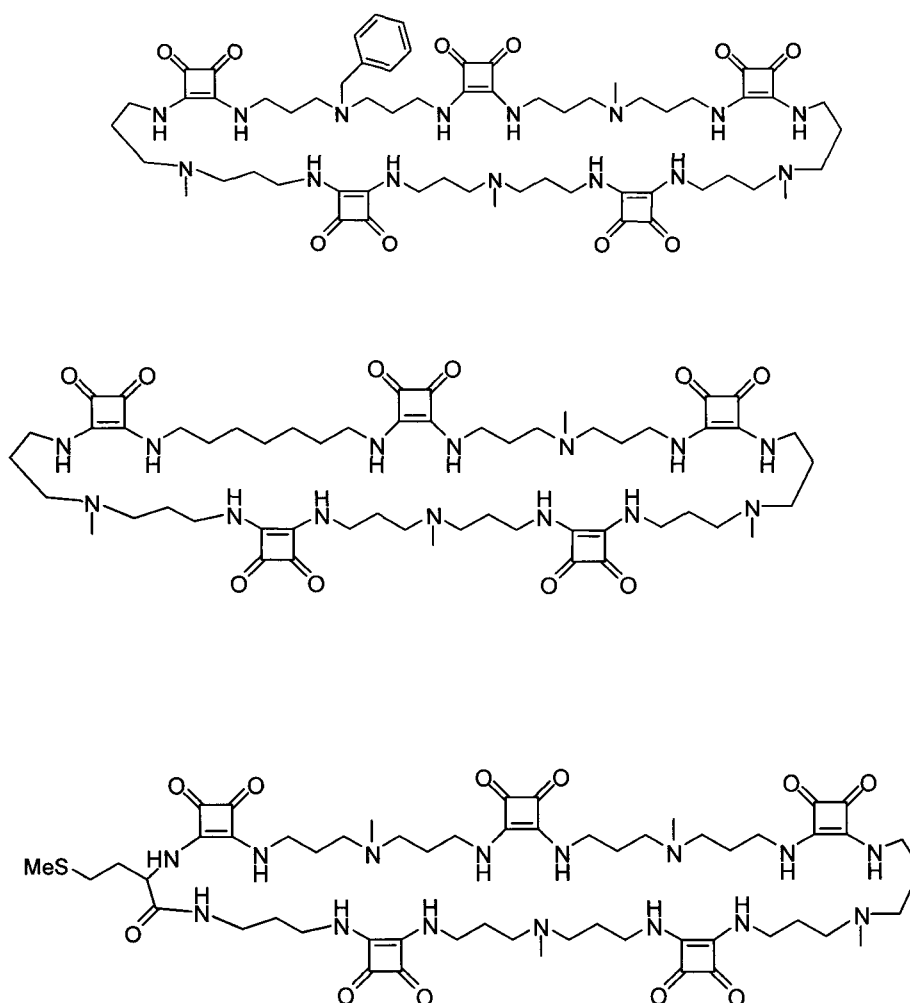
15. Uso del compuestos según la reivindicación 14, donde la enfermedad neurodegenerativa es Alzheimer.

16. Uso del compuesto según la reivindicación 10, donde las enfermedades asociadas con la inhibición de kinasas es replicación de virus HIV.

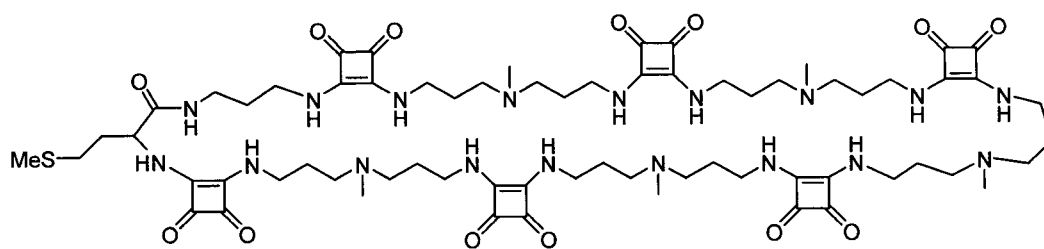
17. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I) junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

18. Composición farmacéutica según la reivindicación 17 que además comprende otro principio activo.

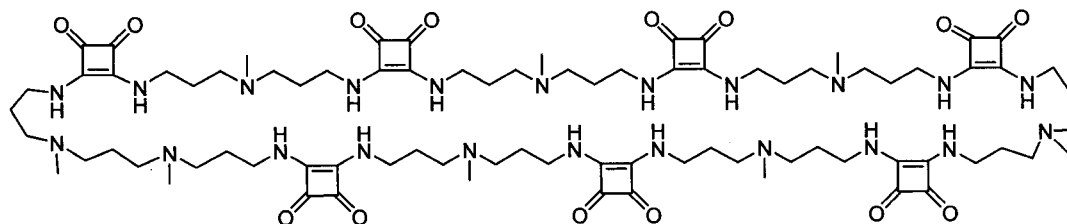
19. Compuesto de fórmula seleccionado de la lista que comprende:

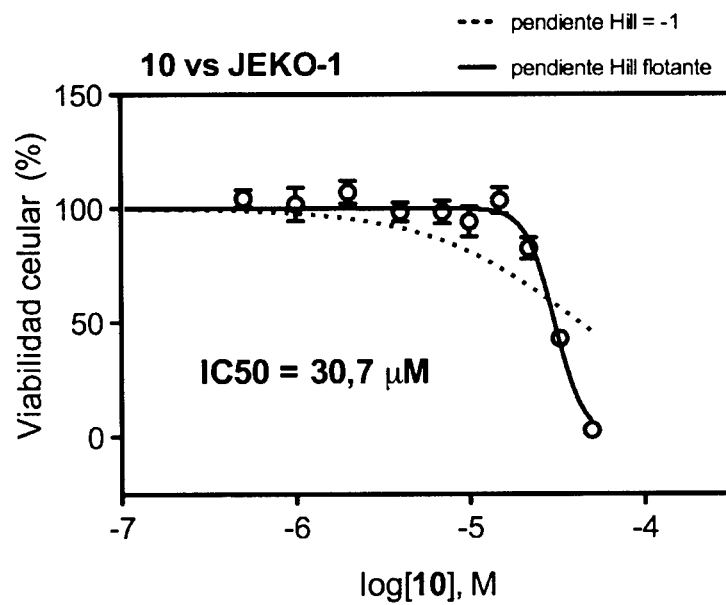


# ES 2 340 979 B1

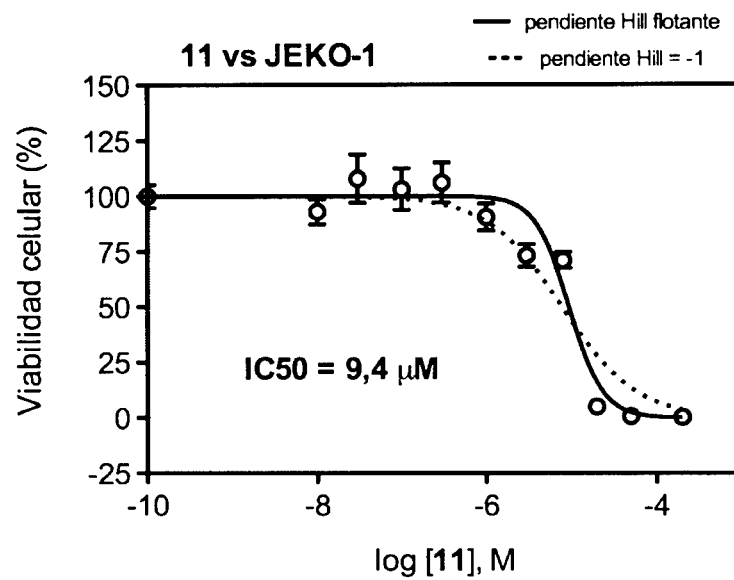


O

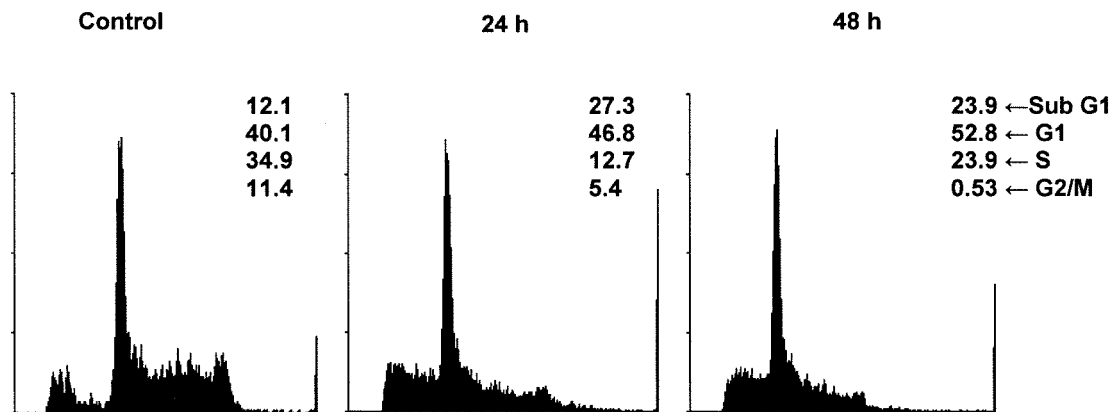




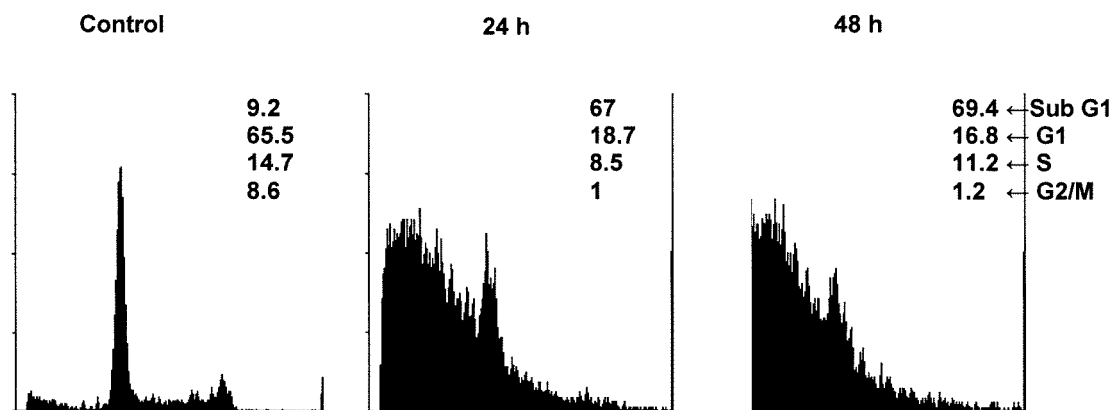
**FIG.1**



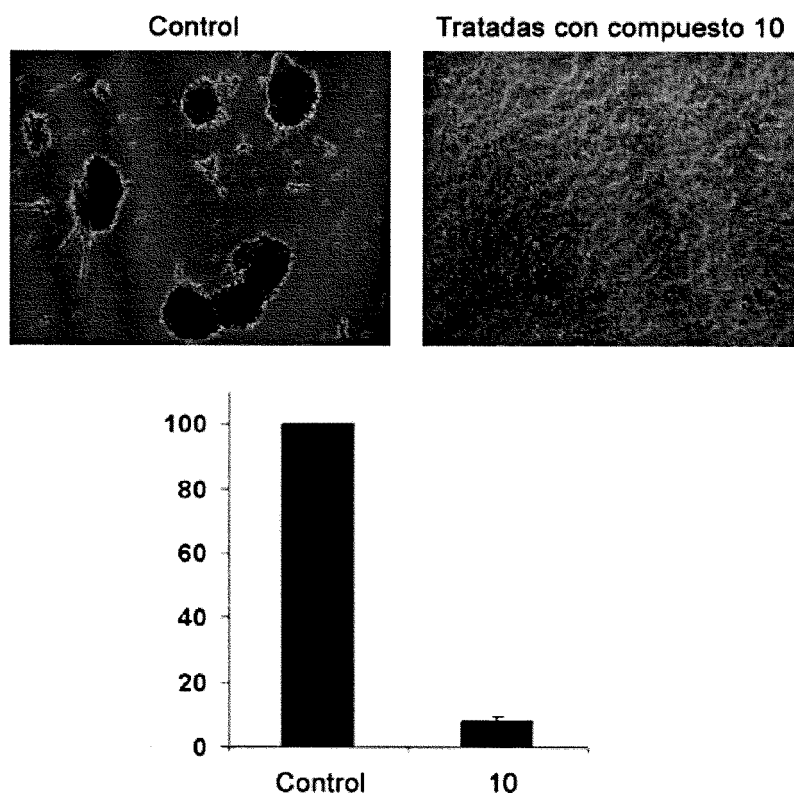
**FIG.2**



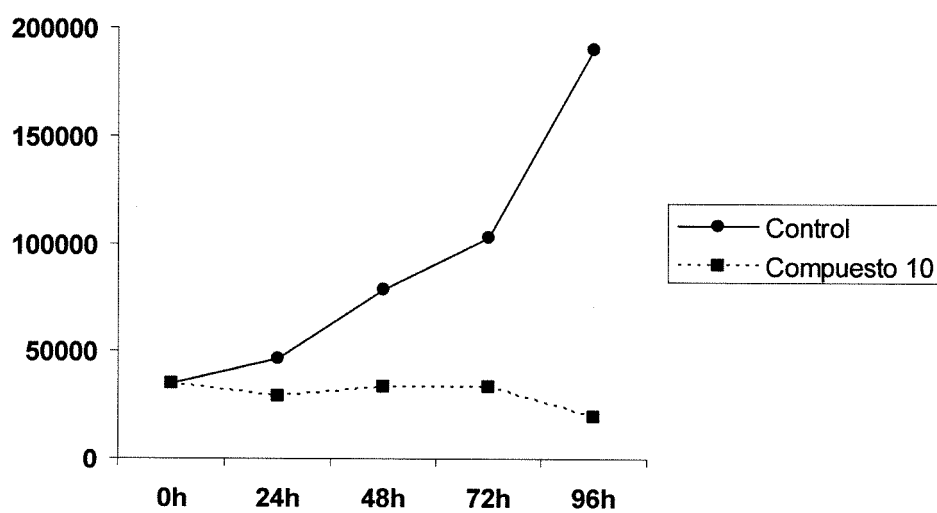
**Fig.3**



**Fig. 4**



**Fig. 5**



**Fig. 6**



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ ES 2 340 979

⑫ Nº de solicitud: 200803496

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 10.12.2008

⑭ Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑮ Int. Cl.: **A61K 31/395** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

### DOCUMENTOS RELEVANTES

| Categoría | ⑯ Documentos citados                                                                                                                                                                                  | Reivindicaciones afectadas |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| A         | US 20080234266 A1 (MEDERSKI et al.) 25.09.2008, reivindicaciones 1,17-30.                                                                                                                             | 1-19                       |
| A         | US 20060111349 A1 (CASTELHANO et al.) 25.05.2006, reivindicaciones 1,34-40.                                                                                                                           | 1-19                       |
| A         | ROTGER, C. et al.: "Efficient macrocyclization of preorganized palindromic oligosquaramides" Angewandte Chemie-International edition, 2006, vol. 45, nº 41, páginas 6844-6848, página 6847, figura 6. | 1-19                       |
| A         | ROTGER, C. et al.: "Conformational preferences and self-template macrocyclization of squaramide-based foldable modules". J. Org. Chem. 2004, vol. 69, páginas 2302-2308, página 2308, esquema 4.      | 1-19                       |

#### 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

22.03.2010

Examinador

H. Aylagas Cancio

Página

1/4

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, XPESP, EMBASE, MEDLINE, NPL, BIOSIS, REGISTRY, HCAPLUS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 22.03.2010

**Declaración**

|                                                      |                  |      |           |
|------------------------------------------------------|------------------|------|-----------|
| <b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>                 | Reivindicaciones | 1-19 | <b>SÍ</b> |
|                                                      | Reivindicaciones |      | <b>NO</b> |
| <b>Actividad inventiva<br/>(Art. 8.1 LP 11/1986)</b> | Reivindicaciones | 1-19 | <b>SÍ</b> |
|                                                      | Reivindicaciones |      | <b>NO</b> |

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 ha sido publicada.

**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       | US 20080234266 A1                                                            | 25-09-2008        |
| D02       | US 20060111349 A1                                                            | 25-05-2006        |
| D03       | Angewandte Chemie- International edition, vol. 45, nº 41, páginas 6844-6848. | 2006              |
| D04       | J.Org. Chem. vol. 69, páginas 2302-2308.                                     | 2004              |

**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 cicloescuaramídicos de fórmula I en la elaboración de composiciones farmacéuticas en el tratamiento de enfermedades asociadas con la inhibición de kinasas, tales como enfermedades tumorales, diabetes, enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y replicación de virus HIV.

Los documentos D1 y D2 se refieren a derivados de escuaramida no cíclicos y sus composiciones farmacéuticas utilizadas como inhibidores de kinasas y que se usan para tratar enfermedades proliferativas tales como el cáncer, en el tratamiento y prevención de diabetes, obesidad, síndrome metabólico, etc (ver reivindicaciones 1, 17-30 del documento D1 y reivindicaciones 1, 35-40 del documento D2).

Los documentos D3 y D4 se refieren a la macrociclización de oligoescuaramidas y de escuaramidas. Los compuestos obtenidos (ver documento D3, figura 6 y documento D4, esquema 4) son los compuestos cíclicos utilizados en la presente solicitud.

Sin embargo ninguno de los compuestos citados se refiere a la utilización de dichos compuestos en la preparación de composiciones farmacéuticas y su uso como inhibidores de kinasas, así como su uso en el tratamiento del cáncer. Por lo tanto, a la vista de los documentos citados las reivindicaciones 1-19 de la presente solicitud presentan novedad, actividad inventiva y tienen aplicación industrial (Artículos 6.1 y 8.1 de la ley de patentes 11/1986).