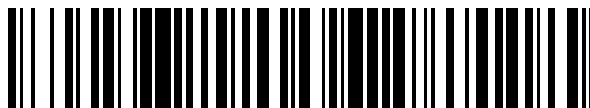


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 459 565**

21 Número de solicitud: 201430048

51 Int. Cl.:

C07D 405/14 (2006.01)
C07D 473/40 (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
C07D 317/28 (2006.01)
C07C 311/21 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

20.01.2014

43 Fecha de publicación de la solicitud:

09.05.2014

71 Solicitantes:

UNIVERSIDAD DE GRANADA (100.0%)
Hospital Real. Avda. del Hospicio s/n
18071 Granada ES

72 Inventor/es:

CAMPOS ROSA, Joaquín;
CONEJO GARCÍA, Ana;
MARCHAL CORRALES, Juan Antonio;
MORALES MARÍN, Fátima;
MORATA TARIFA, Cynthia y
RAMÍREZ RIVERA, Alberto

54 Título: **Sulfonamidas derivadas de aminas secundarias con grupos 1,3-dioxolanilalquílicos y fenilmetilpurínicos, y su utilización como agentes anticancerígenos**

57 Resumen:

Sulfonamidas derivadas de aminas secundarias con grupos 1,3-dioxolanilalquílicos y fenilmetilpurínicos, y su utilización como agentes anticancerígenos.

La presente invención se refiere a derivados de sulfonilánilina, o-, m- y p-sustituidos, y/o 1-dimetilaminonaftalen-5-sulfonilánilina (dansilanilina) en los que el átomo de nitrógeno de la anilina se encuentra alquilado por un grupo 2-(1,3-dioxolan-2-il)alquílico y además, el anillo bencénico de la anilina se encuentra alquilado por el grupo 2-fenilmetilpurínico sustituido con halógenos en la purina, unido a través del enlace N-9 de la purina cuando se parta de la sulfonilánilina o-, m- y p-sustituida, y a través de los enlaces N-9 o N-7 de la purina cuando se parta de la dansilanilina; a su procedimiento de síntesis y a su uso como medicamento para el tratamiento de cáncer.

ES 2 459 565 A1

DESCRIPCIÓN

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	O. CABA et al., European Journal of Medicinal Chemistry, 2011, vol. 46, nº 9, páginas 3802-3809	2011
D02	M. DIAZ-GAVILAN et al., Tetrahedron, 2007, vol. 63, nº 24, páginas 5274-5286	2007
D03	WO 2010018268 A1 (UNIVERSIDAD DE GRANADA, UNIVERSIDAD DE JAÉN)	18.02.2010
D04	M. DIAZ-GAVILAN et al., Tetrahedron, 2004, vol. 60, nº 50, páginas 11547-11557	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

El objeto de la invención son unos compuestos de fórmula general I derivados de sulfonilamida y/o 1-dimetilaminonaftalen-5-sulfonilamida sustituidos con una purina opcionalmente halogenada (reivindicaciones 1-8). La invención también se refiere al procedimiento de síntesis de dichos compuestos (reivindicaciones 23-24), a una composición farmacéutica que contiene al menos uno de los compuestos de fórmula I (reivindicaciones 9-12) y al uso de los mismos para la elaboración de un medicamento (reivindicaciones 13-15). Por último, la invención se refiere a los intermedios de fórmulas IIb (reivindicación 16) y fórmulas generales IV y V (reivindicaciones 17-18) y sus procedimientos de obtención (reivindicaciones 19-22), los cuales se emplean en la síntesis de los compuestos de fórmula general I.

El documento D01 divulga una familia de compuestos derivados de benzoxazepina O,N-acetales cíclicos y derivados acíclicos que presentan actividad antiproliferativa frente a células de adenocarcinoma MCF-7. Estos compuestos se obtienen por reacción de condensación entre un compuesto 1-nitrobenzenosulfonil-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepina y una purina mono halogenada (ver páginas 3803-3804, Esquemas 1 y 2). En particular, los compuestos acíclicos 35-37 (ver Esquema 2) se pueden considerar similares a los intermedios de fórmula IV o V de la invención pero en este caso el nitrógeno del grupo fenilsulfonilamida no está unido a un resto (1,3-dioxolan-2-il)-metilo, y también se diferencian de los compuestos de fórmula I de la invención en que el sistema de 6-cloropurina no está unido al anillo bencénico del grupo fenilsulfonilamida.

El documento D02 divulga la síntesis y actividad biológica de compuestos 6-cloro-7- ó 9-(1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il)-7H- ó 9H-purinas con un grupo nitrobenzenosulfonilo en el átomo de N. Como en el documento D01, la reacción entre compuestos 1-nitrobenzenosulfonil-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepinas con 6-cloropurina permite obtener derivados O,N-acetales cíclicos (compuestos 3) y acíclicos (compuestos 4 y 5) (ver esquema 1 y Tabla1). En este caso, tampoco los derivados acíclicos se corresponden con los compuestos de fórmula I o los intermedios de fórmulas IIb, IV y V de la invención.

El documento D03 se refiere a compuestos con estructura 7- ó 9-(1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il)-7H- ó 9H-purinas que presenta actividad antitumoral, y se divulga la preparación de los mismos mediante reacción de condensación entre un precursor 3-metoxi-1-(nitrobenzenosulfonil)-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepina y una purina sustituida con halógenos.

El documento D04 divulga la preparación de compuestos tetrahydrobenzoxazepina acetales con sustituyentes electroattractores en el átomo de nitrógeno. En el esquema de síntesis se utilizan los intermedios 15a,b, 16a,b y 17a,b similares a los compuestos IIb, IV y V de la invención respectivamente, pero en este caso la sustitución en el nitrógeno del grupo fenilsulfonilamida es diferente, en lugar de ser un grupo (1,3-dioxolan-2-il)-metilo es un resto 2,2-dimetoxietilo.

No se han encontrado en el estado de la técnica divulgación ni sugerencia alguna que pudiera dirigir al experto en la materia hacia la invención recogida en las reivindicaciones 1-8 y 23-24, que se refieren a compuestos de fórmula I con los sustituyentes tal como han sido definidos para R y R' y su procedimiento de obtención, o la invención recogida en las reivindicaciones 9-12 y 13-15, que se refieren a una composición farmacéutica que contiene los compuestos I y al uso de los mismos para la fabricación de un medicamento. Tampoco se ha encontrado en los documentos D01-D04 ni en el estado de la técnica mencionado en el informe de búsqueda sugerencia alguna que dirija al experto en la materia hacia la invención recogida en las reivindicaciones 16-22, que se refieren a los intermedios de síntesis IIb, IV, V, y sus procedimientos de obtención.

En consecuencia, se considera que la invención recogida en las reivindicaciones 1-24 cumple los requisitos de novedad y actividad inventiva según lo establecido en los arts. 6.1 y 8.1 LP 11/1986.