

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 857**

21 Número de solicitud: 201031056

51 Int. Cl.:  
**C07D 493/22** (2006.01)  
**A61K 31/35** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN PREVIO

B2

22 Fecha de presentación: **12.07.2010**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **27.01.2012**

Fecha de la concesión: **28.08.2012**

45 Fecha de anuncio de la concesión: **07.09.2012**

45 Fecha de publicación del folleto de la patente:  
**07.09.2012**

73 Titular/es:  
**Universidad de Santiago de Compostela** (Titular al 80%)  
**Centro de Innovación e Transferencia de Tecnología**  
**Edificio Emprendia, Campus Sur**  
**15782 Santiago de Compostela, A Coruña, ES y**  
**Tohoku University** (Titular al 20%)

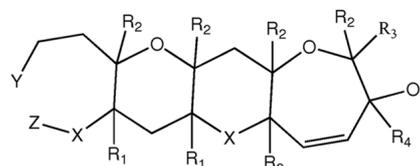
72 Inventor/es:  
**BOTANA LÓPEZ, LUIS MIGUEL;**  
**ALONSO LÓPEZ, EVA;**  
**VALE GONZÁLEZ, CARMEN;**  
**FUWA, HARUHIKO y**  
**SASAKI, MAKOTO**

74 Agente/Representante:  
**Pons Ariño, Ángel**

54 Título: **POLIÉTERES CÍCLICOS PARA EL TRATAMIENTO Y/O LA PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS RELACIONADAS CON TAU Y BETA-AMILOIDE.**

57 Resumen:

Poliéteres cíclicos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades neurodegenerativas relacionadas con tau y  $\beta$ -amiloide. La presente invención se refiere a una familia de poliéteres cíclicos de fórmula general (I) para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades neurodegenerativas relacionadas con tau y  $\beta$ -amiloide, y a un procedimiento de síntesis de dichos compuestos de fórmula general (I).



(I)

ES 2 372 857 B2

## DESCRIPCIÓN

Poliésteres cíclicos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades neurodegenerativas relacionadas con tau y  $\beta$ -amiloide.

La presente invención se refiere a un nuevo grupo de compuestos con estructura de polieter tetracíclico para el tratamiento y prevención de enfermedades neurodegenerativas. Estos compuestos son capaces de disminuir simultáneamente la producción del péptido beta-amiloide y la fosforilación de la proteína tau, por consiguiente capaces de prevenir la acumulación de beta-amiloide y la formación de placas neurofibrilares en el cerebro y tienen utilidad en enfermedades relacionadas con la patología tau, beta-amiloidea y/o proteína precursora de beta-amiloide, síndrome de Down, y otras condiciones patológicas asociadas a la producción de péptido beta-amiloide y/o cualquier condición o patología asociada a la proteína tau (en adelante tauopatía).

**Estado de la técnica anterior**

Las enfermedades neurodegenerativas constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades crónicas progresivas más desconcertantes y devastadoras en el mundo industrializado. Entre ellas, la enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa de carácter progresivo, de origen todavía desconocido, y frente a la que no se puede, actualmente, ofrecer ningún tratamiento capaz de curarla o prevenirla. Afecta al 5-7% de las personas de más de sesenta y cinco años y es la causa de invalidez, dependencia y mortalidad más frecuente entre las personas de edad avanzada. Según los datos disponibles en la Fundación Alzheimer España (<http://www.fundacionalzheimeresp.org>) cerca de 700.000 personas están afectadas en España y se manifiestan más de 100.000 nuevos enfermos al año, lo que representa que más de dos millones de españoles y sus familiares, hoy en día, ven su vida trastornada por la enfermedad. Según las últimas estimaciones, 8 millones de europeos están afectados por la enfermedad de Alzheimer y además teniendo en cuenta el envejecimiento de la población se prevé que el número de enfermos se duplique en 2020 y triplique en 2050.

A nivel neuropatológico la EA se caracteriza por dos estructuras anormales que se acumulan en el cerebro: depósitos amiloides y placas neurofibrilares. Los depósitos amiloides son estructuras extracelulares formadas por  $\beta$ -amiloide, ( $\beta A$ , concretamente  $\beta A40$  y  $\beta A42$ ), péptidos generados por la ruptura proteolítica de la proteína precursora de  $\beta$ -amiloide (APP). Las marañas neurofibrilares, en contraste, son filamentos intracelulares formados por la polimerización de tau, que normalmente funciona como proteína asociada a los microtubulos en los axones neuronales. Aunque hoy en día, existe considerable debate acerca de si las fibras de  $\beta A$  y los filamentos de tau poseen toxicidad intrínseca o simplemente son resultado de otros procesos neurodegenerativos, numerosas evidencias confirman el papel de tau y  $\beta A$  en la neurodegeneración. A pesar de las investigaciones iniciales encaminadas a dilucidar el papel individual de tau y  $\beta A$  en la EA, los últimos estudios indican que la patología amiloidea puede empeorar la patología tau y que no necesariamente los tratamientos que mejoran la patología amiloidea mejoran también la patología tau, de ahí la necesidad de disponer de terapias para la enfermedad de Alzheimer que modifiquen la patología tau y  $\beta A$  de manera simultánea. La proteína precursora de beta-amiloide (APP) es una proteína transmembrana ampliamente conocida por su papel en la enfermedad de Alzheimer. En los cerebros de pacientes con EA las placas amiloides conteniendo agregados de beta-amiloide aparecen en regiones cerebrales específicas, desencadenando una respuesta inflamatoria, muerte neuronal y deterioro cognitivo progresivo. Uno de los mecanismos por los cuales el péptido beta-amiloide se genera a partir de APP es la ruptura de APP en una posición extracelular (sitio beta) seguido por una ruptura inusual dentro del segmento transmembrana de APP (sitio gamma), generando un fragmento de APP que contiene 39-43 aminoácidos. Varias mutaciones en la proteína APP han sido correlacionadas con la EA debido al incremento o alteración en la transformación de APP en beta-amiloide, en particular la transformación de APP a cantidades grandes de la forma larga de beta-amiloide (es decir beta-amiloide 40 y beta-amiloide 42). El péptido  $\beta$ -amiloide ha sido implicado además en defectos neuropatológicos en individuos con el síndrome de Down. Por ejemplo, prácticamente todos los individuos con síndrome de Down, que poseen una copia extra del cromosoma 21 muestran alteraciones neuropatológicas similares a las observadas en la enfermedad de Alzheimer si sobreviven más allá de los 40 años y esto parece ser debido a una producción excesiva de  $\beta$ -amiloide, la cual está codificada por el gen de APP localizado en el cromosoma 21. La fosforilación proteica aberrante se ha demostrado que está íntimamente asociada a la agregación patológica de la proteína asociada a microtubulos tau. Las enfermedades relacionadas con alteraciones en la hiperfosforilación de la proteína tau comprenden actualmente unas 22 patologías que incluyen entre otras la enfermedad de Alzheimer, la demencia del lóbulo frontal (también llamada neurodegeneración frontotemporal), degeneración corticobasal, enfermedad de Pick y la enfermedad de Parkinson con demencia.

Desde hace relativamente poco tiempo se está investigando la riqueza del fondo marino como fuente de recursos bioquímicos de gran utilidad en el campo de la investigación sanitaria, por ejemplo fármacos con actividad antitumoral ya en fase clínica. A continuación, y como resultado de estas líneas de investigación, se enumeran algunos de los avances en relación al tratamiento de enfermedades neurodegenerativas:

- Estudios realizados en modelos animales han demostrado que el compuesto NP-61 (modulador de  $\beta$ -Amiloide) es capaz de revertir el déficit cognitivo, aliviando sus limitaciones, y detener la formación de placas amiloides en el cerebro de ratones transgénicos tras tres meses de tratamiento oral. (*Instituto de Química Médica del CSIC y Neuropharma. España*).

- Estudios realizados con moléculas de origen marino muestran una potente acción neuroprotectora en modelos celulares frente a los efectos de la toxina 6 hidroxidopamina y el  $\beta$ -Amiloide. (*Instituto de Química Médica del CSIC y Neuropharma. España*).

- La introducción del bryostatin, fármaco de origen marino, previa a un proceso de aprendizaje provoca una mejora considerable de la memoria, favoreciendo el almacenamiento de las proteínas responsables de la memoria y protegiendo a su vez a las neuronas frente a la degeneración. (*Blanchette Rockefeller Neurosciences Institute y Marine Biological Laboratory. EE.UU.*).

Dentro de los compuestos relacionados con este grupo de sustancias se encuentra un grupo de compuestos sintéticos con estructura de éter tetracíclico relacionados con toxinas marinas del grupo de las ciguatoxinas. En cuanto al mecanismo de acción de estos compuestos hasta el momento se desconoce con exactitud su actividad biológica si bien pueden actuar en canales de sodio y canales de potasio dependientes de voltaje (VGSC y VGPC).

A pesar de las investigaciones iniciales encaminadas a dilucidar el papel individual de las proteínas tau y  $\beta$ A en la enfermedad de Alzheimer, los estudios recientes indican que la patología amiloidea puede empeorar la patología tau (Gotz *et al.*, 2001) y que no necesariamente los tratamientos que mejoran la patología amiloide mejoran también la patología Tau (Oddo *et al.*, 2005), de ahí la necesidad de utilizar terapias y/o tratamientos para la enfermedad de Alzheimer que modifiquen la patología tau y amiloidea de manera simultánea. La interrelación entre ambas patologías en enfermedades neurodegenerativas parece ser debida a varias causas. Así, evidencias recientes indican que los depósitos amiloides pueden afectar a distintas vías moleculares y celulares que facilitan la fosforilación de tau y su posterior agregación. Además los depósitos amiloides pueden activar determinadas quinasas específicas que aumentan la hiperfosforilación de la proteína tau y la formación de las marañas neurofibrilares. Se sabe que son fundamentalmente dos las quinasas implicadas en la fosforilación patogénica de tau, la quinasa glucógeno sintasa  $3\beta$  (GSK- $3\beta$ ) y la quinasa dependiente de ciclina-5 (CDK5). Las dos quinasas fosforilan distintos residuos de tau.

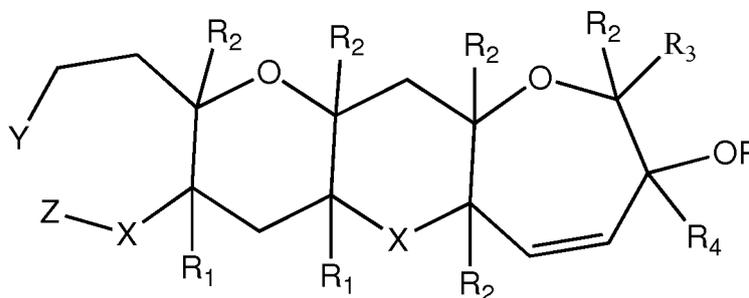
Según directrices recientes del European Alzheimer Disease Consortium “la nueva diana para aproximaciones terapéuticas en la enfermedad de Alzheimer es el desarrollo de fármacos que modifiquen el desarrollo de la enfermedad, lo cual intuitivamente implica un efecto en la progresión y desarrollo de la patofisiología de la enfermedad” (The Lancet Neurology, 2007).

### Descripción de la invención

La presente invención se enfrenta al problema técnico de encontrar una terapia farmacológica de origen natural o sintético que reduzca de manera simultánea dos patologías comunes a un amplio grupo de enfermedades neurodegenerativas: depósitos amiloides y placas neurofibrilares de tau fosforilada, ya que se ha demostrado que algunos tratamientos pueden mejorar una de las patologías y empeorar la otra (por ejemplo los tratamientos crónicos con nicotina mejoran los depósitos de beta-amiloide pero empeoran las placas neurofibrilares de tau fosforilada).

En este mismo sentido la invención se refiere a una familia de poliéteres cíclicos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades neurodegenerativas relacionadas con tau y  $\beta$ -amiloide y al procedimiento para su obtención.

Por lo tanto un primer aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I):



(I)

donde:

$R_1$  y  $R_2$  pueden ser iguales o diferentes y se selecciona independientemente entre alquilo  $C_1$ - $C_6$  o hidrógeno,

R<sub>3</sub> se selecciona entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> y alqueniilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>,

R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

5 Z e Y pueden ser iguales o diferentes entre sí de forma independiente seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o son grupos -CH<sub>2</sub> unidos entre sí por un enlace simple formando un nuevo anillo E,

X se selecciona entre -CH<sub>2</sub>-, -NH- o los heteroátomos O, o S,

10 P se selecciona entre hidrógeno o (R<sub>6</sub>R<sub>7</sub>R<sub>8</sub>)Si, donde R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo y bencilo;

y solvatos y profármacos del mismo.

15

En una realización preferida:

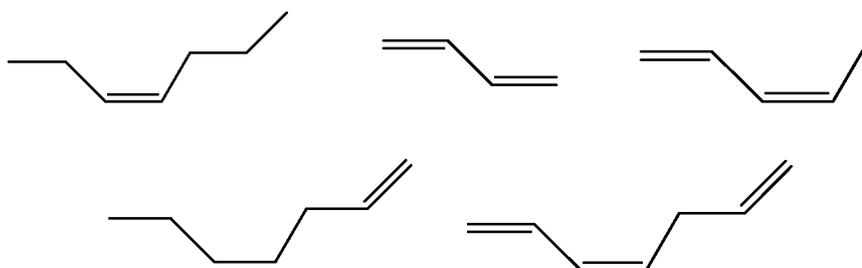
- R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, siendo seleccionado entre -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH y -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>OH. Preferiblemente R<sub>1</sub> se selecciona entre -CH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>OH. Más preferiblemente es -CH<sub>3</sub>.

20

- R<sub>2</sub> es H.

- R<sub>3</sub> es alqueniilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> seleccionado entre

25



30

35

40

Preferiblemente, R<sub>3</sub> se selecciona entre:

45



50

- P es H.

- X se selecciona entre O y S. Preferiblemente O.

55

- Z e Y son un grupo -CH<sub>2</sub> que están unidos entre sí por un enlace simple formando un nuevo anillo E. Preferiblemente ese anillo es de siete miembros.

60

65

En otra realización preferida el compuesto de fórmula general (I) se refiere a un compuesto que se selecciona del siguiente grupo:

5

10

15

20

25

30

35

40

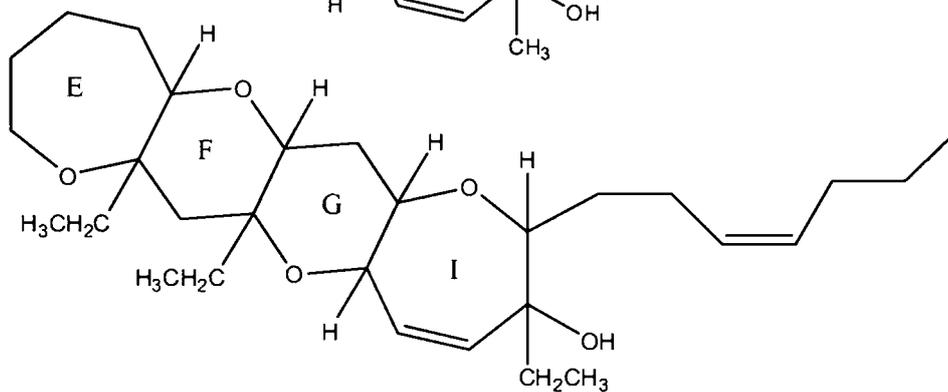
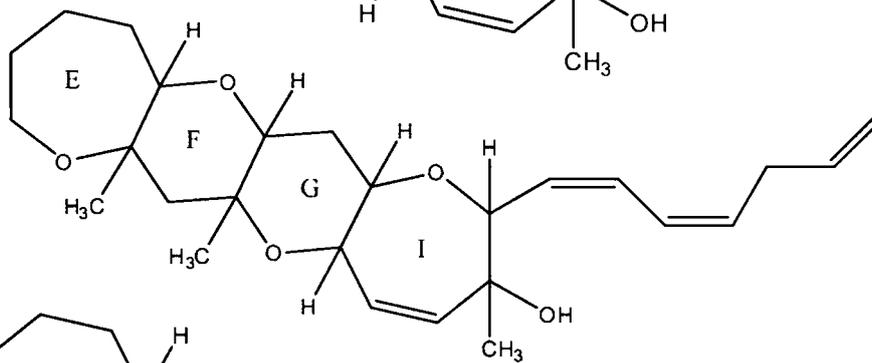
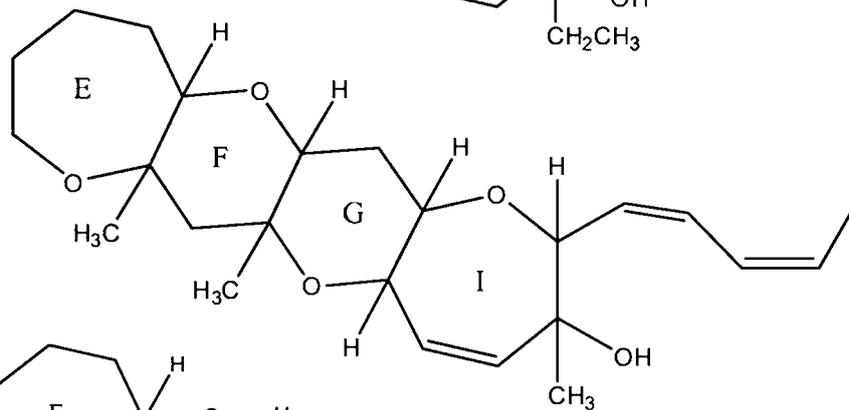
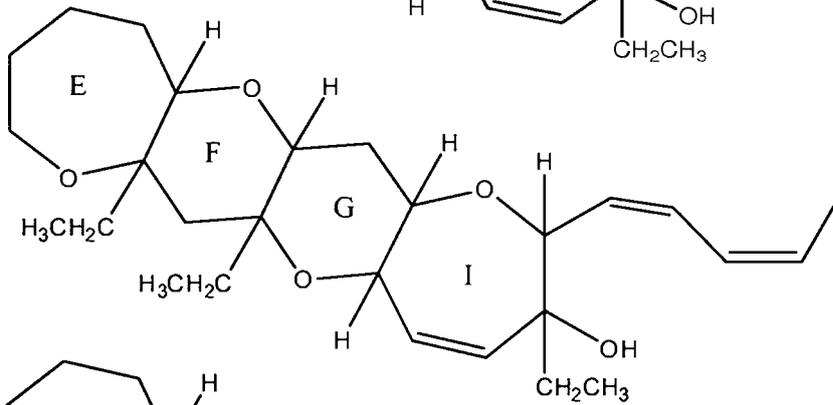
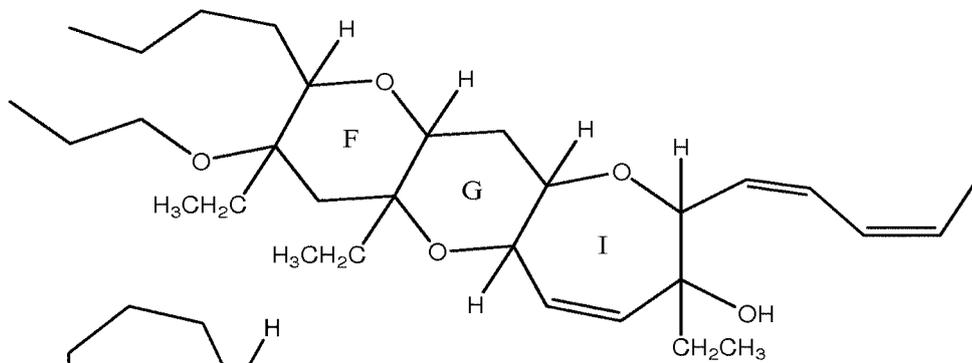
45

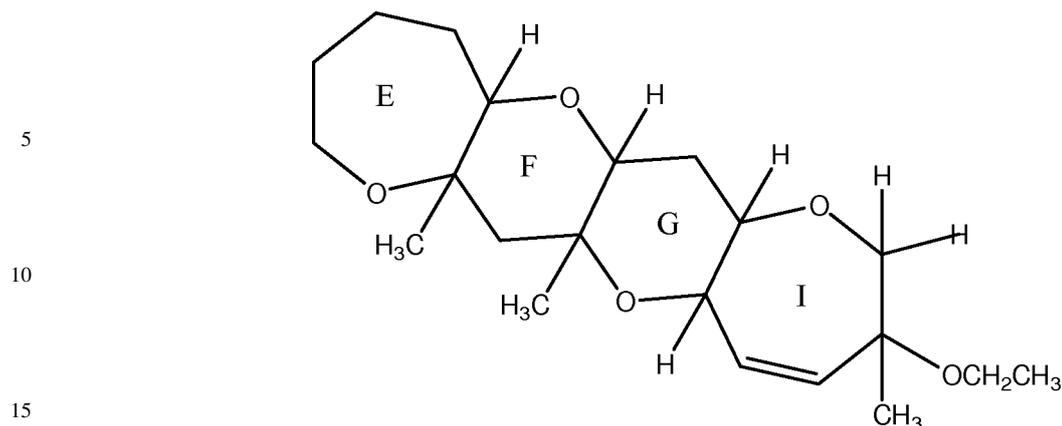
50

55

60

65





o un isómero, un profármaco o un solvato del mismo.

20 Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) pueden incluir isómeros, dependiendo de la presencia de enlaces múltiples, incluyendo isómeros ópticos o enantiómeros, dependiendo de la presencia de centros quirales. Los isómeros, enantiómeros o diastereoisómeros individuales y las mezclas de los mismos caen dentro del alcance de la presente invención, es decir, el término isómero también se refiere a cualquier mezcla de isómeros, como diastereómeros, racémicos, etc., incluso a sus isómeros ópticamente activos o las mezclas en distintas proporciones de los mismos. Los enantiómeros o diastereoisómeros individuales, así como sus mezclas, pueden separarse mediante técnicas convencionales.

30 Asimismo, dentro del alcance de esta invención se encuentran los profármacos de los compuestos de fórmula (I). El término "profármaco" tal como aquí se utiliza incluye cualquier compuesto derivado de un compuesto de fórmula (I) -por ejemplo y no limitativamente: ésteres (incluyendo ésteres de ácidos carboxílicos, ésteres de aminoácidos, éteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales metálicas, etc.), carbamatos etc.- que al ser administrado a un individuo puede ser transformado directa o indirectamente en dicho compuesto de fórmula (I) en el mencionado individuo. Ventajosamente, dicho derivado es un compuesto que aumenta la biodisponibilidad del compuesto de fórmula (I) cuando se administra a un individuo o que potencia la liberación del compuesto de fórmula (I) en un compartimento biológico. La naturaleza de dicho derivado no es crítica siempre y cuando pueda ser administrado a un individuo y proporcione el compuesto de fórmula (I) en un compartimento biológico de un individuo. La preparación de dicho profármaco puede llevarse a cabo mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

40 Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina como compuestos libres o como solvatos. En este sentido, el término "solvato", tal como aquí se utiliza, incluye tanto solvatos farmacéuticamente aceptables, es decir, solvatos del compuesto de fórmula (I) que pueden ser utilizados en la elaboración de un medicamento, como solvatos farmacéuticamente no aceptables, los cuales pueden ser útiles en la preparación de solvatos o sales farmacéuticamente aceptables. La naturaleza del solvato farmacéuticamente aceptable no es crítica siempre y cuando sea farmacéuticamente aceptable. En una realización particular, el solvato es un hidrato. Los solvatos pueden obtenerse por métodos convencionales de solvatación conocidos por los expertos en la materia.

50 Para su aplicación en terapia, los compuestos de fórmula (I), profármacos o solvatos, se encontrarán, preferentemente, en una forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura, es decir, que tiene un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo los aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y portadores, y no incluyendo material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para el principio activo son preferiblemente superiores al 50%, más preferiblemente superiores al 70%, y todavía más preferiblemente superiores al 90%. En una realización preferida, son superiores al 95% de compuesto de fórmula (I), o de sus solvatos o profármacos.

55 En otra realización preferida el compuesto de fórmula general (I) se usa como medicamento.

60 Otro aspecto esencial de la presente invención también se refiere a las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la invención, un derivado o un profármaco del mismo, junto con un transportador o carrier farmacéuticamente aceptable, un excipiente o un vehículo, para la administración a un paciente.

En una realización preferida, la composición farmacéutica comprende además otro principio activo.

65 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.

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.

Los compuestos descritos en la presente invención, sus sales, 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 o solvato del mismo.

En una realización preferida de la presente invención los compuestos de esta invención serán administrados en cualquier forma farmacéuticamente aceptable y mediante cualquier vía de administración.

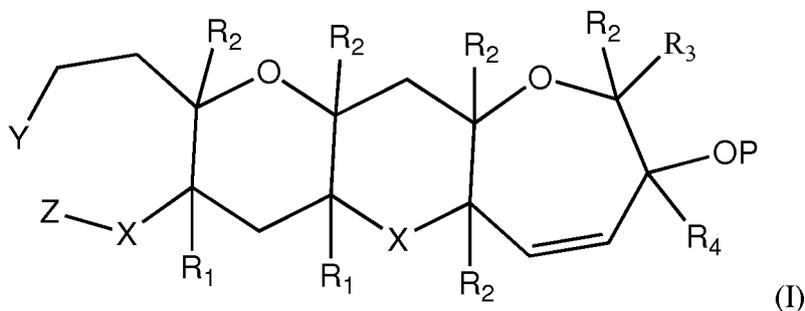
Las formulaciones anteriormente mencionadas pueden ser preparadas usando métodos convencionales, como los descritos en las Farmacopeas de diferentes países y en otros textos de referencia.

La administración de los compuestos o composiciones de la presente invención puede ser realizada mediante cualquier método adecuado, como la infusión intravenosa y las vías oral, rectal, intraperitoneal o intravenosa. La administración oral es la preferida por la conveniencia de los pacientes y por el carácter crónico de las enfermedades a tratar.

La cantidad administrada de un compuesto de la presente invención dependerá de la relativa eficacia del compuesto elegido, la severidad de la enfermedad a tratar y el peso del paciente. Sin embargo, los compuestos de esta invención serán administrados una o más veces al día, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 veces diarias, con una dosis total entre 0.1 y 1000 mg/Kg/día. Es importante tener en cuenta que puede ser necesario introducir variaciones en la dosis, dependiendo de la edad y de la condición del paciente, así como modificaciones en la vía de administración.

Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden ser empleados junto con otros medicamentos en terapias combinadas. Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición o de otra composición diferente, para su administración al mismo tiempo o en tiempos diferentes.

Un segundo aspecto de la invención se refiere al uso del compuesto de fórmula (I):



donde:

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> pueden ser iguales o diferentes y se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidrógeno,

R<sub>3</sub> se selecciona entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> y alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>,

R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

Z e Y pueden ser iguales o diferentes entre sí de forma independiente seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o son grupos -CH<sub>2</sub> unidos entre sí por un enlace simple formando un nuevo anillo E,

X se selecciona entre -CH<sub>2</sub>-, -NH- o los heteroátomos O, o S,

P se selecciona entre hidrógeno o (R<sub>6</sub>R<sub>7</sub>R<sub>8</sub>)Si, donde R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo y bencilo;

y sus solvatos y profármacos del mismo;

en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad o trastorno cognitivo, neurodegenerativo o neuronal.

Otro aspecto la presente invención se refiere al uso de al menos un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de una enfermedad o patología relacionada con el incremento de  $\beta$ -amiloide y/o hiperfosforilación de tau, respecto de un control.

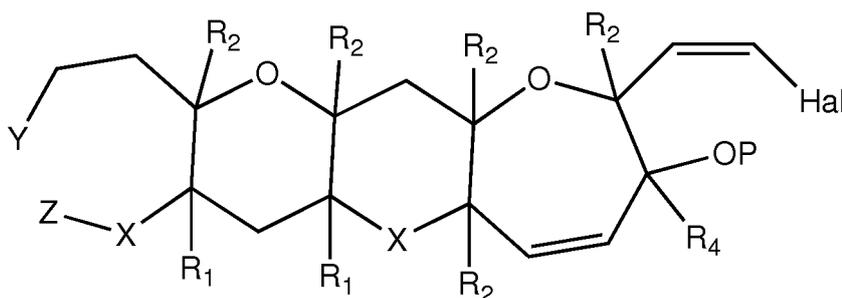
5 Preferiblemente la patología relacionada con el incremento de  $\beta$ -amiloide, respecto de un control, se selecciona de la lista que comprende: esclerosis lateral amiotrófica, síndrome de Down, demencia vascular, angiopatía amiloidea cerebral relacionada con proteínas priónicas y enfermedad de Creutzfeldt Jacobs.

10 Preferiblemente la patología relacionada con hiperfosforilación de tau, respecto de un control, se selecciona de la lista que comprende: demencia frontotemporal, parálisis supranuclear progresiva, demencia asociada a tauopatía sistémica múltiple, degeneración corticobasal y enfermedad de Pick.

15 Preferiblemente la patología relacionada con el incremento de  $\beta$ -amiloide e hiperfosforilación de tau, respecto de un control, se selecciona de la lista que comprende: Alzheimer, trastornos o déficits cognitivos moderados, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis tipo Dutch, angiopatía amiloidea cerebral, demencia asociada a la enfermedad de Parkinson, enfermedad neurodegenerativa por cuerpos de Lewy difusos, degeneración corticobasal, panencefalitis esclerosante subaguda, demencia de gránulos argirófilos y enfermedad familiar de Gerstmann-Straussler-Scheinker.

20 Aún más preferiblemente la patología relacionada con el incremento de  $\beta$ -amiloide e hiperfosforilación de tau, respecto de un control, es la enfermedad de Alzheimer.

25 Un tercer aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (I), que comprende una reacción de acoplamiento a partir de un compuesto de fórmula general (IV), en presencia de un catalizador, un reactivo de acoplamiento de fórmula general (V) y una base.



(IV)

donde;

50  $R_1$  y  $R_2$  pueden ser iguales o diferentes y se selecciona independientemente entre alquilo  $C_1$ - $C_6$  o hidrógeno,

$R_4$  es alquilo  $C_1$ - $C_6$ ,

55  $Z$  e  $Y$  pueden ser iguales o diferentes entre sí de forma independiente seleccionados entre alquilo  $C_1$ - $C_3$  o son grupos  $-CH_2$  unidos entre sí por un enlace simple formando un nuevo anillo E,

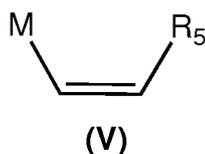
$X$  se selecciona entre  $-CH_2-$ ,  $-NH-$  o los heteroátomos O, o S,

60  $P$  se selecciona entre hidrógeno o  $(R_6R_7R_8)Si$ , donde  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre alquilo  $C_1$ - $C_6$ , alquilo  $C_1$ - $C_6$ , fenilo y bencilo;

y

65 Hal es halógeno.

y sus solvatos y profármacos del mismo;



donde M se selecciona entre hidrógeno, MgX, ZnX, Si(R<sub>1</sub>)<sub>3</sub>, Sn(R<sub>1</sub>)<sub>3</sub>, B(OR<sub>1</sub>)<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, e hidrógeno, X es halógeno y R<sub>5</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>.

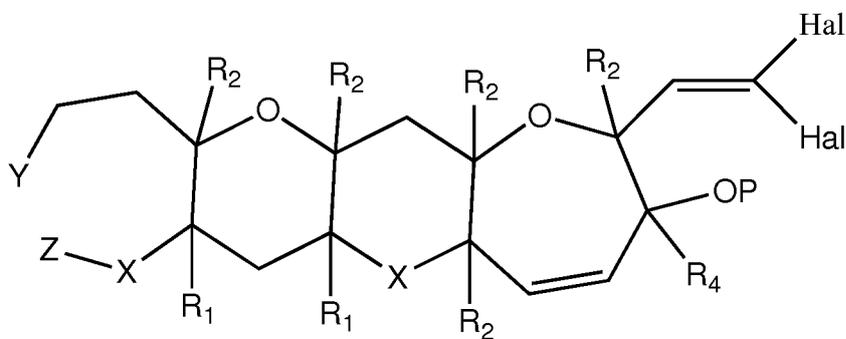
- Según una realización preferida, el catalizador que se emplea se selecciona entre el grupo típico de catalizadores para una reacción de acoplamiento, por ejemplo y sin sentido limitativo, Pd(OAc)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub> o Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd(dba)<sub>2</sub>, Ni(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>. La selección de este catalizador dependerá del resto de condiciones de la reacción como se describe a continuación con más detalle.

- Según otra realización preferida, la reacción de acoplamiento se lleva a cabo en condiciones típicas conocidas por un experto en la materia. Preferiblemente la reacción de acoplamiento se selecciona del grupo formado por: reacción de Heck, reacción de Stille, reacción de Suzuki, reacción de Negishi, reacción de Kumada o reacción de Hiyama.

- Preferiblemente, cuando se selecciona como reacción de acoplamiento la reacción de Heck, donde en el compuesto de fórmula general (V), M es hidrógeno; cuando se selecciona la reacción de Stille, M es Sn(R<sub>1</sub>)<sub>3</sub>; cuando se selecciona la reacción de Suzuki, M es B(OR<sub>1</sub>)<sub>2</sub>; cuando se selecciona la reacción de Negishi, M es ZnX; cuando se selecciona la reacción de Kumada, M es MgX, cuando se selecciona la reacción de Hiyama, M es Si(R<sub>1</sub>)<sub>3</sub>. Más preferiblemente el compuesto de fórmula general (V) es un derivado de estaño, en donde M es Sn(R<sub>1</sub>)<sub>3</sub>.

- En una realización preferida, la reacción de acoplamiento se lleva a cabo en presencia de un catalizador de paladio seleccionado entre Pd(OAc)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub> o Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>. En una realización aún más preferida, se adicionan además sales. Estas sales se seleccionan entre las combinaciones cloruro de cobre y cloruro de litio, trifenilfosfina y cloruro de litio.

Otro aspecto de la invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula general (IV) que comprende la hidrogenólisis de un compuesto de fórmula general (III).



III

donde;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> pueden ser iguales o diferentes y se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidrógeno,

R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

Z e Y pueden ser iguales o diferentes entre sí de forma independiente seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o son grupos -CH<sub>2</sub> unidos entre sí por un enlace simple formando un nuevo anillo E,

X se selecciona entre -CH<sub>2</sub>-, -NH- o los heteroátomos O, o S,

P se selecciona entre hidrógeno o (R<sub>6</sub>R<sub>7</sub>R<sub>8</sub>)Si, donde R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo y bencilo; y

Hal es halógeno.

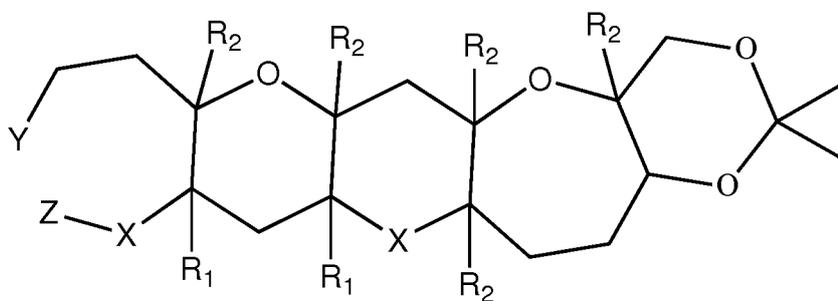
Esta hidrogenólisis se trata de una reacción selectiva en la que se elimina un único grupo halógeno del grupo dihalogenuro geminal. En una realización preferida, la eliminación del grupo halógeno transcurre de forma regioselectiva de forma que se obtiene principalmente el halogenuro con isomería Z.

5 La hidrogenólisis tiene lugar en presencia de un hidruro metálico u organometálico y un catalizador de paladio. De forma preferida, la reacción se lleva a cabo en presencia de un hidruro de estaño y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ .

Además, los compuestos de fórmula general (I), (III) y (IV) pueden protegerse en condiciones típicas rutinarias para un experto en la materia (*Greene, T.W. "Protective Groups in Organic Síntesis", 3rd Ed, Wiley-Interscience, 1999*). Es típica la protección en los casos en los que P es hidrógeno, en presencia de un reactivo de fórmula  $(\text{R}_6\text{R}_7\text{R}_8)\text{Si-X}$  y una base, siendo X un buen grupo saliente por ejemplo, un halógeno o triflato.

Asimismo, los compuestos de fórmula general (I), (III) y (IV) se pueden desproteger en condiciones típicas de desprotección rutinarias para un experto en la materia (*Greene, T.W. "Protective Groups in Organic Síntesis", 3rd Ed, Wiley-Interscience, 1999*). Es típica la desprotección cuando P es  $(\text{R}_6\text{R}_7\text{R}_8)\text{Si}$  en presencia de compuestos de flúor, por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio o fluorhídrico-piridina.

Otro aspecto de la invención, se refiere a un proceso para preparar un compuesto de fórmula general (III) partiendo de un compuesto de fórmula general (II):



II

donde;

60  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  pueden ser iguales o diferentes y se selecciona independientemente entre alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  o hidrógeno,

Z e Y pueden ser iguales o diferentes entre sí de forma independiente seleccionados entre alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_3$  o son grupos  $-\text{CH}_2$  unidos entre sí por un enlace simple formando un nuevo anillo E, y

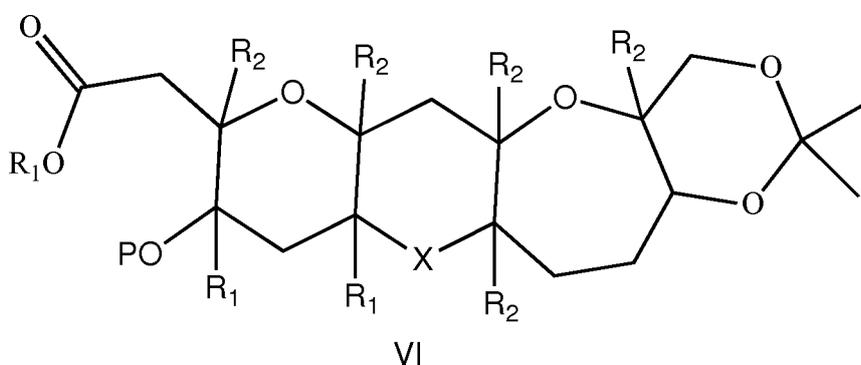
65 X se selecciona entre  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NH}-$  o los heteroátomos O, o S,

que comprende las siguientes etapas:

- 50 a) desprotección del acetónido en medio ácido,
  - b) protección selectiva del grupo alcohol en posición primaria,
  - c) oxidación a cetona,
  - 55 d) reacción en medio básico para capturar el enolato y tratamiento del enolato con diacetato de paladio y un bromuro de alquilmagnesio de fórmula  $\text{R}_4\text{MgBr}$ ,
  - e) desprotección del alcohol primario
  - 60 f) oxidación del alcohol primario a aldehído,
  - g) condensación con tetrabromuro de carbono en presencia de trifenilfosfina y trietilamina,
  - 65 h) protección del alcohol primario.
- En una realización particular el paso a) se lleva a cabo con ácidos seleccionados del grupo formado por, clorhídrico, sulfúrico, camforsulfónico, en medio alcohólico como por ejemplo en metanol o etanol.

- La protección selectiva del grupo alcohol primario en el paso b) o en la etapa h) se lleva a cabo en condiciones generales típicas para esta transformación, condiciones conocidas en el estado de la técnica anterior (Greene, T.W. "Protective Groups in Organic Síntesis", 3rd Ed, Wiley-Interscience, 1999), como por ejemplo, con cloruro de tetrabutilsilicio y una base como imidazol.
- Las condiciones de oxidación del paso c) se seleccionan del grupo formado por per-rutenato de tetrapropilamonio y óxido de N-metilmorfolina, cloruro de oxalilo y trietilamina, o oxidantes de cromo como por ejemplo clorocromato de piridinio o dicromato de piridinio.
- Para la oxidación en el paso f) además de las anteriores también se puede seleccionar el complejo trióxido de azufre-piridina y trietilamina.
- Según una realización preferida, Z e Y son grupos CH<sub>2</sub> unidos entre sí por un enlace simple formando un nuevo anillo. De forma aún más preferida ese anillo es de siete miembros.

Otro aspecto de la presente invención se dirige a un proceso para la obtención de un compuesto de fórmula general (II) partiendo de un compuesto de fórmula general (VI)



donde;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> pueden ser iguales o diferentes y se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidrógeno,

X se selecciona entre -CH<sub>2</sub>-, -NH- o los heteroátomos O, o S, y

P se selecciona entre hidrógeno o (R<sub>6</sub>R<sub>7</sub>R<sub>8</sub>)Si, donde R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo y bencilo;

que comprende las siguientes etapas:

- a) una reducción del grupo éster de un compuesto de fórmula general (VI) a aldehído y reacción de Wittig,
- b) desprotección y alilación del alcohol primario resultante,
- c) metátesis en presencia de un catalizador organometálico,
- d) reducción de la insaturación.

Un compuesto de fórmula general VI puede prepararse siguiendo la referencia para su preparación (H. Fuwa, N. Kainuma, K. Tachibana, M. Sasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 14983 (2002)).

Las reducciones de las etapas a) y d) se llevan a cabo en condiciones generales en el sector de la técnica. Preferiblemente en la etapa a) se emplea hidruro de diisobutilaluminio. Preferiblemente en la etapa d) se emplea hidrógeno en presencia de un catalizador metálico, por ejemplo Pd/C; adicionalmente puede emplearse un medio básico añadiendo por ejemplo, trietilemina, diisopropilamina.

El término "alquilo" se refiere, en la presente invención, a radicales de cadenas hidrocarbonadas, lineales o ramificadas, que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 3, y que se unen al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *tert*-butilo, *sec*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, etc. Los grupos alquilo pueden tener opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como halógeno, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, carbonilo, ciano, acilo, alcocarbonilo, amino, nitro, mercapto y alquiltio.

El término "alqueno" se refiere a radicales de cadenas hidrocarbonadas lineales o ramificadas, que tienen de 1 a 10 átomos de carbono que contienen uno o más enlaces carbono-carbono dobles, por ejemplo, vinilo, 1-propenilo, alilo, isoprenilo, 2-butenilo, 1,3-butadienilo, etc. Los radicales alquenos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como halo, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcoxicarbonilo, amino, nitro, mercapto y alquilitio.

El término halógeno se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

El término alquilo se refiere a un grupo -OR, donde R es un grupo alquilo tal cual fue definido anteriormente.

En la presente invención, se entiende por reacción de Heck la que se lleva a cabo entre un halogenuro y un alqueno en presencia de un catalizador de paladio y una base. El catalizador puede ser, por ejemplo, Pd(OAc)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub> o Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>; como base se puede emplear carbonato sódico o potásico, acetato sódico o aminas como trietilamina o metilmorfolina.

Se entiende por reacción de Stille aquella que se lleva a cabo con un halogenuro y un derivado de estaño en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo, Pd(OAc)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>, Pd(dba)<sub>2</sub> o Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>; adicionalmente se puede emplear fosfinas combinadas con sales, por ejemplo, trifenilfosfina y cloruro de litio, cloruro de cobre y cloruro de litio.

Se entiende por reacción de Suzuki la que se lleva a cabo entre un halogenuro y un ácido borónico catalizada por paladio, por ejemplo, Pd(OAc)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>, Pd(dba)<sub>2</sub> o Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>; y como base se puede emplear carbonato sódico o potásico, acetato sódico, metóxido o etóxido sódico o potásico, o aminas como trietilamina o metilmorfolina.

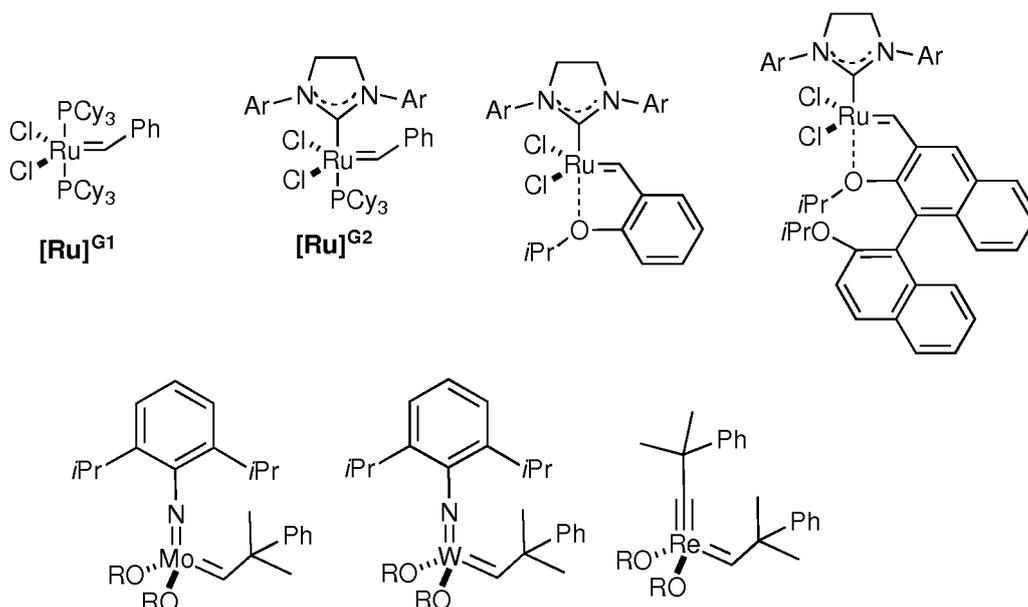
Se entiende por reacción de Negishi, una reacción de acoplamiento entre un derivado de zinc y un halogenuro en presencia de un catalizador de paladio o de níquel, por ejemplo, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Ni(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Pd(pda)<sub>2</sub>.

Se entiende por reacción de Kumada aquella que consiste en un acoplamiento entre un magnesiano y un halogenuro en presencia de un catalizador de paladio o níquel como los mencionados anteriormente.

Se entiende por reacción de Hiyama la que consiste en el acoplamiento entre un organosilano y un halogenuro en presencia de un catalizador de paladio o níquel como los antes mencionados y activada por un fluoruro.

Se entiende por reacción de Wittig la que tiene lugar entre un grupo aldehído y un iluro de fósforo generado en medio básico a partir de una sal de fosonio. La base puede ser por ejemplo, butil litio, hidruro sódico, terc-butóxido potásico. El disolvente empleado es por ejemplo tetrahidrofurano o dimetilformamida.

En la presente invención, se entiende por metátesis la reacción en la que tiene lugar un acoplamiento intramolecular C-C a partir de dos olefinas en presencia de un catalizador organometálico, como resultado se obtiene un ciclo con una insaturación. Los catalizadores organometálicos se seleccionan preferentemente entre los catalizadores de rutenio o molibdeno. Preferentemente se seleccionan entre los catalizadores de Grubbs (*J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5426. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956),



La reacción de metátesis se puede llevar a cabo en disolventes como diclorometano, tolueno, benceno o tetraclo-roetano.

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 figuras se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

10

### Descripción de las figuras

La Figura 1 muestra la disminución en los niveles de expresión de beta-amiloide intracelular después del trata-  
 miento con el poliéter tetracíclico (14). La parte superior de la figura muestra las imágenes de microscopia confocal  
 15 indicando la expresión de beta-amiloide intracelular en cultivos neocorticales control (NonTg), cultivos neocorticales  
 obtenidos a partir de ratones 3xTgAD (3xTg) y los niveles de péptido beta-amiloide en los cultivos neocorticales de ra-  
 tones 3xTgAD tratados con el poliéter tetracíclico (14) (3xTgTetra), evaluados con el anticuerpo 6E10. La exposición  
 de los cultivos corticales de ratones triple transgénicos al poliéter tetracíclico (14) disminuye la sobreexpresión de beta  
 20 amiloide en este modelo *in vitro*. La parte inferior de la figura muestra la cuantificación de la inmunoreactividad para  
 beta-amiloide intracelular indicando una disminución significativa de la sobreexpresión de beta amiloide intracelular  
 en cultivos corticales de ratones 3xTgAD después del tratamiento con el poliéter tetracíclico (14).

La Figura 2 muestra una disminución de la producción de beta-amiloide extracelular, determinada mediante la  
 cuantificación de la cantidad de beta-amiloide secretada al medio de cultivo, en cultivos corticales de ratones triple  
 25 transgénicos tratados con el poliéter tetracíclico (14). Ctl: cultivos control. 3xTg-AD: cultivos de animales triple  
 transgénicos. 3xTg-AD Tetra: cultivos de animales triple transgénicos tratados con el poliéter tetracíclico (14).

La Figura 3 muestra una disminución de los niveles de tau fosforilada en cultivos de neuronas transgénicas tratadas  
 con el poliéter tetracíclico (14) Imágenes de western blot, que muestran los niveles de fosforilación de tau empleando el  
 30 anticuerpo AT8 (reconoce Tau fosforilada en Ser202) en cultivos silvestres (NonTg), cultivos transgénicos (3xTgAD)  
 y cultivos transgénicos tratados con el poliéter tetracíclico (14) (3xTg Tetra). Datos obtenidos de un experimento  
 representativo. La parte inferior de la figura muestra la cuantificación de la expresión de tau fosforilada obtenida de  
 tres experimentos representativos, cada uno realizado en duplicado.

La Figura 4 muestra una inhibición de la expresión de tau fosforilada en los residuos Thr212 y Ser 214 (marcada  
 con el anticuerpo AT100) en cultivos de neuronas transgénicas tratadas con el poliéter tetracíclico (14). Bandas de  
 35 western blot mostrando la inmunoreactividad para el anticuerpo AT100 en cultivos silvestres (Control), cultivos trans-  
 génicos (3xTgAD) y cultivos transgénicos tratados con el poliéter tetracíclico (14) (3xTg Tetra). Datos obtenidos de un  
 experimento representativo. La parte inferior de la figura muestra la cuantificación de la expresión de tau fosforilada  
 40 (marcada con el anticuerpo AT100), en cultivos transgénicos tratados con el poliéter tetracíclico(14), analizando los  
 datos obtenidos en tres experimentos.

### Ejemplos

45

Los siguientes ejemplos específicos que se proporcionan en este documento de patente sirven para ilustrar la  
 naturaleza de la presente invención. Estos ejemplos se incluyen solamente con fines ilustrativos y no han de ser  
 interpretados como limitaciones a la invención que aquí se reivindica. Por tanto, los ejemplos descritos más adelante  
 50 ilustran la invención sin limitar el campo de aplicación de la misma.

50

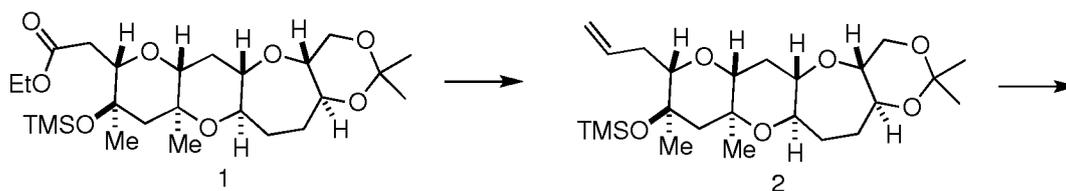
#### Ejemplo 1

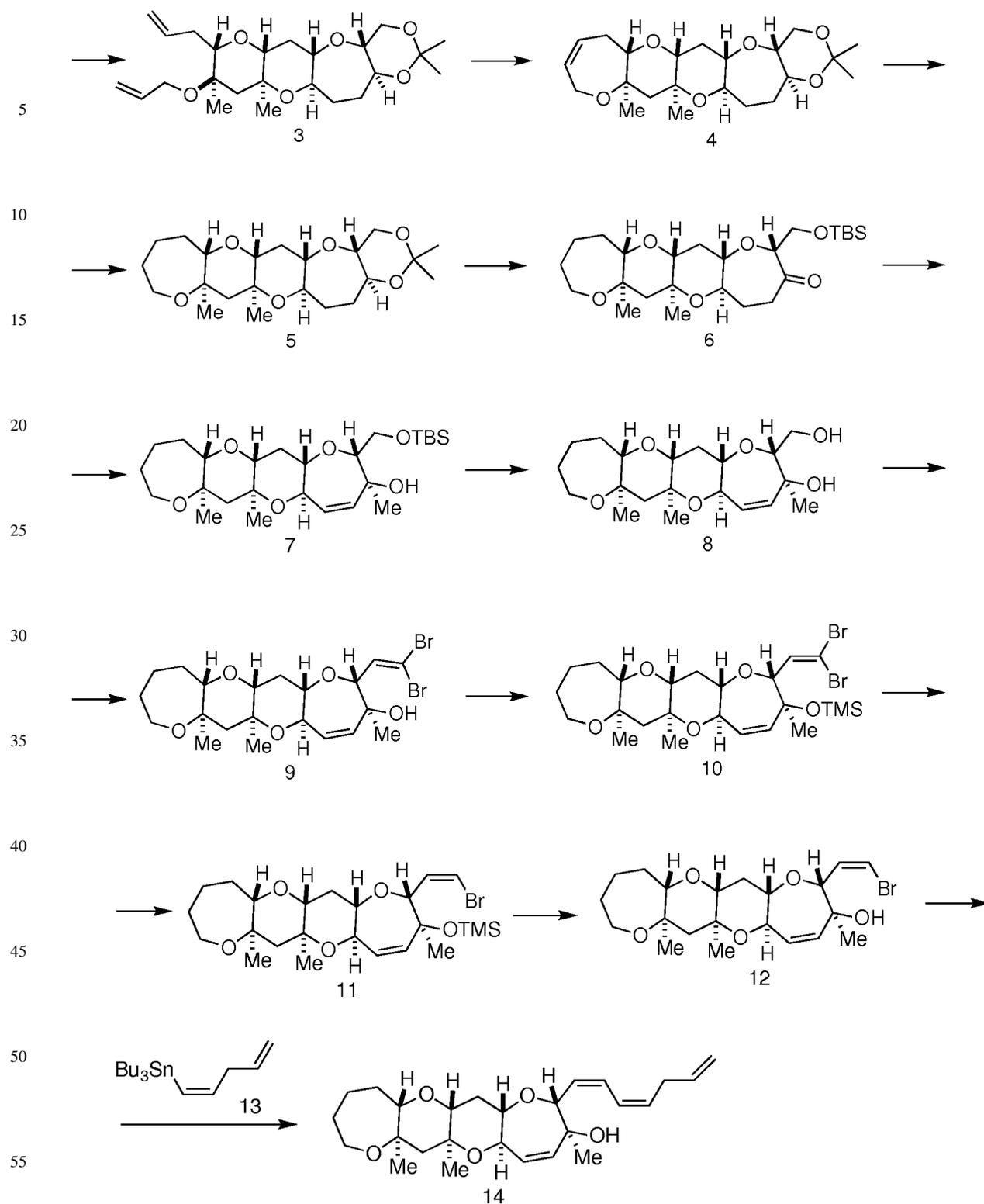
##### Síntesis del poliéter tetracíclico (14)

55

Siguiendo el esquema general que se muestra a continuación, se lleva a cabo la siguiente síntesis:

60





60 *Olefina 2*. A una disolución del éster 1 (1.29 g, 2.58 mmol), preparado según el procedimiento previamente descrito (H. Fuwa, N. Kainuma, K. Tachibana, M. Sasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 14983 (2002)), en tolueno (30 mL) enfriado a  $-78^{\circ}\text{C}$  se le añade DIBALH (disolución 0.94 M en hexanos, 3.00 mL, 2.82 mmol), y la disolución resultante se agita a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 20 min. La reacción se detiene con una disolución acuosa saturada de tartarato sódico potásico a  $-78^{\circ}\text{C}$ . La mezcla resultante se diluye con EtOAc y se agita vigorosamente a temperatura ambiente hasta que las capas se vuelven claras. Las capas se separan, y la capa acuosa se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con solución brine, se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtra, y se concentra a baja presión. El aldehído obtenido se utiliza en la siguiente reacción sin posterior purificación.

65

A una suspensión de  $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_3\text{Br}^-$  (2.77 g, 7.75 mmol) en THF (20 mL) enfriada a 0°C se le añade NaHMDS (solución 1.0 M en THF, 7.20 mL, 7.20 mmol), y la suspensión resultante se agita a 0°C durante 20 min. A esta suspensión se le añade una solución del aldehído obtenido arriba en THF (5 mL + 5 mL lavado), y la mezcla resultante se agita a 0°C durante 30 min. La reacción se detiene con una solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  a 0°C. La mezcla resultante se diluye con EtOAc, se lava con  $\text{H}_2\text{O}$  y solución brine, se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtra y se concentra a baja presión. La purificación del residuo resultante por cromatografía flash en sílica gel (5 a 10% EtOAc/hexanos) da lugar a la olefina 2 (1.18 g, 100% de los dos pasos) en forma de sólido incoloro. Los datos para 2 son:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  6.13 (m, 1H), 5.22 (dd,  $J = 17.5, 1.5$  Hz, 1H), 5.13 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 3.94 (dd,  $J = 11.5, 5.5$  Hz, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.64 (dd,  $J = 11.5, 9.5$  Hz, 1H), 3.48 (dd,  $J = 9.0, 4.0$  Hz, 1H), 3.44 (dd,  $J = 11.0, 2.5$  Hz, 1H), 3.25 (ddd,  $J = 9.5, 9.0, 5.5$  Hz, 1H), 2.99 (dd,  $J = 12.5, 3.5$  Hz, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.52 (dd,  $J = 14.0, 7.5$  Hz, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.10 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 2.04 (ddd,  $J = 11.5, 5.0, 3.5$  Hz, 1H), 2.00-1.90 (m, 3H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.69 (ddd,  $J = 12.0, 12.0, 12.0$  Hz, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.10 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  136.9, 116.1, 98.4, 87.9, 81.0, 80.5, 75.9, 74.3, 73.3, 73.1, 71.9, 63.5, 55.3, 33.7, 33.3, 30.2, 29.8, 28.9, 25.1, 19.4, 16.0, 2.7 (3C).

*Dieno 3.* A una disolución de la olefina 2 (1.15 g, 2.53 mmol) en THF (25 mL) se le añade TBAF (solución 1.0 M en THF, 7.60 mL, 7.60 mmol), y la disolución resultante se agita a temperatura ambiente durante 35 min. La mezcla resultante se concentra a baja presión, y el residuo se purifica por cromatografía flash en sílica gel (40 a 50% EtOAc/hexanos) dando lugar a un alcohol.

A una suspensión de KH (30% en aceite mineral, 1.00 g) en THF (10 mL) enfriada a 0°C se le añade una disolución del alcohol anterior en THF (10 mL + 5 mL lavado), y la mezcla resultante se agita a 0°C durante 10 min. A la mezcla se le añade alilbromuro (0.292 mL, 3.37 mmol), y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3.5 h. La reacción se detiene con MeOH y una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . La mezcla resultante se extrae con EtOAc, y la capa orgánica se lava con  $\text{H}_2\text{O}$  y solución brine, se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtra, y se concentra a baja presión. La purificación del residuo por cromatografía flash en sílica gel (5 a 15% EtOAc/hexanos) da lugar al dieno 3 (1.02 g, 96% de los dos pasos) en forma de aceite incoloro. Los datos para 3 son:  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  6.13 (m, 1H), 5.81 (m, 1H), 5.24 (dd,  $J = 16.8, 1.2$  Hz, 1H), 5.19 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1H), 5.12 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 5.02 (dd,  $J = 10.8, 1.8$  Hz, 1H), 3.95 (dd,  $J = 11.4, 5.4$  Hz, 1H), 3.75-3.60 (m, 4H), 3.51 (dd,  $J = 10.2, 1.8$  Hz, 1H), 3.47 (ddd,  $J = 9.0, 8.4, 3.6$  Hz, 1H), 3.26 (ddd,  $J = 9.0, 9.0, 6.0$  Hz, 1H), 2.92 (dd,  $J = 12.6, 3.6$  Hz, 1H), 2.86 (ddd,  $J = 10.2, 9.0, 4.8$  Hz, 1H), 2.56 (dd,  $J = 14.4, 7.2$  Hz, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.04-1.92 (m, 4H), 1.83-1.74 (m, 3H), 1.68 (ddd,  $J = 12.6, 12.0, 12.0$  Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.06 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  136.7, 136.2, 116.1, 114.9, 98.3, 86.3, 80.9, 80.2, 75.7, 74.6, 73.2, 73.0, 71.8, 63.3, 62.1, 50.4, 33.8, 32.1, 30.1, 29.8, 28.8, 20.7, 19.2, 15.9.

*Olefina 4.* A una disolución del dieno 3 (0.70 g, 1.7 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (66 mL) se le añade catalizador de Grubbs de primera generación (136.6 mg, 0.1660 mmol), y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 7 h. La reacción se detiene con  $\text{Et}_3\text{N}$ , y la mezcla resultante se concentra a baja presión. La purificación del residuo por cromatografía en sílica gel (10 a 20% EtOAc/hexanos) da lugar a la olefina 4 (0.58 g, 89%) en forma de sólido. Los datos para 4 son:  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.57-5.46 (m, 2H), 4.22-4.10 (m, 2H), 3.86 (dd,  $J = 11.4, 5.4$  Hz, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.57 (dd,  $J = 11.4, 9.0$  Hz, 1H), 3.50-3.42 (m, 2H), 3.34 (ddd,  $J = 9.6, 9.0, 6.0$  Hz, 1H), 3.25 (ddd,  $J = 10.8, 9.0, 4.8$  Hz, 1H), 3.09 (dd,  $J = 12.6, 3.6$  Hz, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.84-1.69 (m, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.23 (s, 3H).

*Pentaciclo 5.* A una disolución de la olefina 4 (77.4 mg, 0.196 mmol) en EtOAc (10 mL) se le añade  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.060 mL, 0.43 mmol) y 10% Pd/C (24 mg), y la suspensión resultante se agita a temperatura ambiente en atmósfera de  $\text{H}_2$  durante toda la noche. La suspensión se filtra a través de un filtro de Celite, y el filtrado se concentra a baja presión para obtener el pentaciclo 5 (76.8 mg, 99%) en forma de aceite incoloro. Los datos para 5 son:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.85 (dd,  $J = 11.5, 5.5$  Hz, 1H), 3.74-3.64 (m, 3H), 3.57 (dd,  $J = 11.5, 9.0$  Hz, 1H), 3.47 (ddd,  $J = 9.0, 9.0, 4.0$  Hz, 1H), 3.41 (dd,  $J = 10.5, 3.5$  Hz, 1H), 3.33 (ddd,  $J = 9.5, 9.0, 6.0$  Hz, 1H), 3.23 (ddd,  $J = 10.5, 9.0, 5.0$  Hz, 1H), 3.05 (dd,  $J = 12.5, 3.5$  Hz, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.96-1.85 (m, 3H), 1.82-1.52 (m, 9H), 1.41 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.21 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  98.5, 86.0, 80.9, 80.3, 76.0, 75.7, 72.7, 72.6, 71.9, 64.2, 63.2, 53.6, 31.8, 29.9, 29.7, 29.3, 29.2, 28.4, 22.0, 19.53, 19.49, 16.1.

*Cetona 6.* A una disolución del pentaciclo 5 (76.8 mg, 0.194 mmol) en MeOH/ $\text{CHCl}_3$  (2:1, v/v, 6 mL) se le añade CSA (10 mg), y la disolución resultante se agita a temperatura ambiente durante 1.5 h. La reacción se detiene con  $\text{Et}_3\text{N}$ , y la mezcla resultante se concentra a baja presión. El residuo se pasa a través de una columna de sílica gel (se extrae con 5% MeOH/ $\text{CHCl}_3$ ) para obtener un diol, que se usa en la siguiente reacción sin posterior purificación.

A la anterior disolución del diol en DMF (6 mL) enfriada a 0°C se le añade imidazol (132.0 mg, 1.939 mmol) y TBSCl (87.7 mg, 0.582 mmol), y la disolución resultante se agita a 0°C durante 1 h. La reacción se detiene con una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La mezcla resultante se diluye con EtOAc, se lava con disolución brine, se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtra, y se concentra a baja presión. La purificación del residuo por cromatografía flash en sílica gel (30 a 45% EtOAc/hexanos) da lugar a un alcohol.

A una disolución del alcohol anterior en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 mL) se le añade 4Å MS (100 mg), NMO (113.6 mg, 0.9697 mmol), y TPAP (ca. 10 mg). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 80 min y posteriormente se filtra a través de una columna de sílica gel (extraído con EtOAc). El filtrado se concentra a baja presión y se obtiene

la cetona 6 (82.0 mg, 90% para los tres pasos) como un aceite incoloro. Los datos para 6 son:  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  3.84 (dd,  $J = 10.5, 4.0$  Hz, 1H), 3.76 (dd,  $J = 10.5, 2.5$  Hz, 1H), 3.67-3.54 (m, 3H), 3.50-3.41 (m, 2H), 2.95 (dd,  $J = 12.5, 3.5$  Hz, 1H), 2.78-2.66 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.12 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 2.06 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.80 (ddd,  $J = 13.0, 11.5, 11.0$  Hz, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.50-1.35 (m, 3H), 1.34-1.22 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), 0.01 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  213.3, 88.5, 86.6, 82.6, 80.6, 76.1, 73.3, 72.3, 65.6, 64.2, 54.5, 39.2, 32.5, 30.4, 30.2, 29.5, 26.0 (3C), 22.2, 19.3, 18.5, 16.3, -5.2, -5.4.

*Alcohol 7.* A una disolución de la cetona 6 (82.0 mg, 0.175 mmol) en THF (5 mL) enfriada a  $-78^\circ\text{C}$  se le añade  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.243 mL, 1.751 mmol),  $\text{TMSCl}$  (0.223 mL, 1.745 mmol), y  $\text{LHMDS}$  (1.0 M solución en THF, 0.524 mL, 0.524 mmol), y la mezcla resultante se agita a  $-78^\circ\text{C}$  durante 30 min. La reacción se detiene con tampón acuoso a pH 7. La mezcla resultante se extrae con  $\text{EtOAc}$ , y la capa orgánica se lava con disolución brine, se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtra, y se concentra a baja presión. El residuo enol silano se emplea inmediatamente en la siguiente reacción sin posterior purificación.

A una disolución del enol silano anterior en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5 mL) se le añade  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (117.5 mg, 0.5234 mmol), y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 40 min. Los materiales insoluble se eliminan por filtración y el filtrado se concentra a baja presión. La purificación del residuo por cromatografía flash en sílica gel (15%  $\text{EtOAc}$ /hexanos) da lugar a una enona.

A una disolución de esta enona en tolueno (5 mL) enfriada hasta  $-78^\circ\text{C}$  se le añade  $\text{MeMgBr}$  (disolución 3.0 M en dietil éter, 0.175 mL, 0.525 mmol), y la disolución resultante se agita a  $-78^\circ\text{C}$  durante 0.5 h. La reacción se detiene con una disolución acuosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturada. La mezcla resultante se diluye con  $\text{EtOAc}$ , se lava con disolución brine, se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtra, y concentra a baja presión. La purificación del residuo por cromatografía flash en sílica gel (20 a 25%  $\text{EtOAc}$ /hexanos) da lugar al alcohol 7 (88.9 mg, 100% de los tres pasos) en forma de aceite incoloro. Los datos obtenidos para el compuesto 7 son:  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  5.87 (dd,  $J = 12.5, 2.5$  Hz, 1H), 5.78 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 4.34 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 3.89 (dd,  $J = 10.0, 7.5$  Hz, 1H), 3.81-3.73 (m, 2H), 3.65-3.58 (m, 2H), 3.48-3.40 (m, 2H), 3.37 (ddd,  $J = 11.5, 10.5, 5.5$  Hz, 1H), 3.07 (dd,  $J = 12.5, 3.0$  Hz, 1H), 2.20-2.10 (m, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.82 (ddd,  $J = 12.0, 12.0, 11.5$  Hz, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.49-1.37 (m, 5H), 1.33-1.22 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), -0.016 (s, 3H), -0.023 (s, 3H).

*Diol 8.* A una disolución del alcohol 7 (740 mg, 1.54 mmol) en THF (15 mL) se le añade  $\text{TBAF}$  (solución 1.0 M en THF, 4.62 mL, 4.62 mmol), y la disolución resultante se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentra a baja presión, y el residuo se purifica por cromatografía flash en sílica gel (50 a 80%  $\text{EtOAc}$ /hexanos) obteniendo el diol 8 (505 mg, 89%) como aceite incoloro. Los datos del diol 8 son:  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.64 (dd,  $J = 13.0, 3.0$  Hz, 1H), 5.47 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 4.17 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 3.80 (dd,  $J = 11.0, 5.0$  Hz, 1H), 3.74-3.63 (m, 2H), 3.59 (dd,  $J = 11.5, 9.0$  Hz, 1H), 3.54 (dd,  $J = 7.0, 4.5$  Hz, 1H), 3.40 (dd,  $J = 11.0, 4.0$  Hz, 1H), 3.33 (ddd,  $J = 11.0, 9.5, 5.0$  Hz, 1H), 3.05 (dd,  $J = 12.5, 3.5$  Hz, 1H), 2.92-2.40 (br m, 2H), 2.08 (ddd,  $J = 11.5, 4.5, 4.0$  Hz, 1H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.74-1.56 (m, 7H), 1.30 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.22 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.1, 130.5, 86.1, 85.7, 81.6, 80.0, 76.1, 75.7, 72.1, 71.6, 64.2, 62.1, 53.4, 31.9, 29.8, 29.1, 21.9, 20.8, 19.4, 15.7.

*Dibromoolefina 9.* A una disolución del diol 8 (505 mg, 1.37 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMSO}$  (4:1, v/v, 15 mL) se le añade  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.95 mL, 6.8 mmol), y la solución se enfría hasta  $0^\circ\text{C}$ . A esta disolución se le añade un complejo  $\text{SO}_3$ -piridina (0.87 g, 5.5 mmol), y la disolución resultante se agita a  $0^\circ\text{C}$  durante 2 h. La mezcla se diluye con  $\text{EtOAc}$ , se lava con una disolución acuosa de  $\text{HCl}$  1 M, se satura con una disolución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  y solución brine, se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtra, y se concentra a baja presión. Se obtiene un aldehído que se usa en la siguiente reacción sin posterior purificación.

A una disolución de  $\text{CBr}_4$  (1.36 g, 4.10 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) a  $0^\circ\text{C}$  se le añade  $\text{Ph}_3\text{P}$  (2.16 g, 8.22 mmol), y la disolución resultante se agita a  $0^\circ\text{C}$  durante 20 min. A esta disolución se le añade  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.53 mL, 11.0 mmol) y la disolución del aldehído anterior (5 mL + 5 mL lavado), y la disolución resultante se agita a  $0^\circ\text{C}$  durante 25 min. La reacción se detiene con una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La mezcla resultante se diluye con  $\text{EtOAc}$ , se lava con una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y solución brine, se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtra y se concentra a baja presión. La purificación del residuo por cromatografía flash en sílica gel (20 a 40%  $\text{EtOAc}$ /hexanos) da lugar a la dibromoolefina 9 (662.1 mg, 93% para los dos pasos) que es un aceite incoloro. Los datos para 9 son:  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  6.57 (m, 1H), 5.70 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 5.57 (m, 1H), 4.27 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 4.13 (dd,  $J = 7.5, 1.5$  Hz, 1H), 3.61 (ddd,  $J = 12.5, 7.0, 3.5$  Hz, 1H), 3.48-3.34 (m, 3H), 3.03 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.16-2.08 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.75 (ddd,  $J = 12.0, 12.0, 11.5$  Hz, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.50-1.38 (m, 2H), 1.34-1.22 (m, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.10 (s, 3H).

*Éter de sililo 10.* A una disolución de la dibromoolefina 9 (46.2 mg, 0.0888 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL) enfriada a  $0^\circ\text{C}$  se le añade 2,6-lutidina (0.100 mL, 0.859 mmol) y  $\text{TMSOTf}$  (0.080 mL, 0.44 mmol), y la disolución resultante se agita a  $0^\circ\text{C}$  durante 30 min. La reacción se detiene con  $\text{H}_2\text{O}$ . La mezcla resultante se extrae con  $\text{EtOAc}$ , y la capa orgánica se lava con una disolución acuosa de  $\text{HCl}$  1M, se satura con una disolución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  y solución brine, se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtra, y concentra a baja presión. La purificación del residuo por cromatografía flash en sílica gel (10%  $\text{EtOAc}$ /hexanos) da lugar al éter de sililo 10 (52.6 mg, 100%) como aceite incoloro. Los datos para 10 son:  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  6.65 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 5.81 (dd,  $J = 13.0, 2.5$  Hz, 1H), 5.73 (dd,  $J = 13.0, 1.5$  Hz, 1H),

4.32-4.27 (m, 2H), 3.61 (ddd,  $J = 12.5, 6.5, 3.5$  Hz, 1H), 3.48-3.38 (m, 3H), 2.99 (dd,  $J = 12.5, 3.5$  Hz, 1H), 2.21 (ddd,  $J = 11.5, 4.5, 4.0$  Hz, 1H), 2.14 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 2.12 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.77 (ddd,  $J = 12.0, 12.0, 12.0$  Hz, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.48-1.37 (m, 2H), 1.34-1.22 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.14 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  139.4, 136.9, 131.0, 86.7, 86.5, 82.6, 80.4, 79.0, 76.1, 72.41, 72.37, 64.2, 54.4, 32.3, 30.3, 29.5, 22.2, 22.0, 19.4, 15.8, 2.4 (3C).

*Bromuro (Z)-vinilo 11*: A una disolución del éter de sililo 10 (91.2 mg, 0.154 mmol) en benceno (5 mL) se le añade  $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$  (0.083 mL, 0.31 mmol) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (17.8 mg, 0.015 mmol), y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentra a baja presión, y el residuo se purifica por cromatografía flash en sílica gel (12 a 15% dietil éter/hexanos) y da lugar a bromuro (Z)-vinilo 11 (70.2 mg, 89%) en forma de aceite incoloro. Los datos para el compuesto 11 son:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  6.10 (dd,  $J = 7.5, 7.5$  Hz, 1H), 6.03 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 5.90 (dd,  $J = 13.0, 2.5$  Hz, 1H), 5.78 (dd,  $J = 13.0, 1.5$  Hz, 1H), 4.59 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.61 (ddd,  $J = 12.5, 7.0, 3.5$  Hz, 1H), 3.55 (ddd,  $J = 11.0, 10.0, 5.0$  Hz, 1H), 3.44 (ddd,  $J = 10.5, 8.0, 3.0$  Hz, 1H), 3.39 (dd,  $J = 11.5, 4.0$  Hz, 1H), 2.99 (dd,  $J = 12.5, 3.5$  Hz, 1H), 2.27 (ddd,  $J = 12.0, 4.5, 4.5$  Hz, 1H), 2.16 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 2.12 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.81 (ddd,  $J = 13.0, 11.5, 11.0$  Hz, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.50-1.35 (m, 5H), 1.34-1.22 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.16 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  139.4, 132.9, 131.0, 112.1, 86.3, 84.4, 82.5, 80.4, 79.1, 76.1, 72.6, 72.4, 64.1, 54.4, 32.5, 30.3, 29.5, 22.3, 22.2, 19.5, 15.9, 2.5 (3C).

*Alcohol 12*. A una disolución de bromuro(Z)-vinilo 11 (120.6 mg, 0.2346 mmol) en THF (5 mL) enfriada a  $0^\circ\text{C}$  se le añade complejo HF-piridina (1.5 mL), y la disolución resultante se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se detiene con una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla resultante se extrae con EtOAc, y la capa orgánica se lava con solución brine, se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtra, y concentra a baja presión. La purificación del residuo por cromatografía flash en sílica gel (30% EtOAc/hexanos) da lugar al alcohol 12 (97.4 mg, 94%) como un compuesto amorfo e incoloro. Los datos para el compuesto 12 son:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  5.97-5.72 (m, 2H), 5.75 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 5.71 (dd,  $J = 12.5, 2.5$  Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.33 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.48-3.37 (m, 3H), 2.99 (dd,  $J = 12.5, 3.5$  Hz, 1H), 2.18 (ddd,  $J = 11.5, 4.5, 4.0$  Hz, 1H), 2.15 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 2.11 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.76 (ddd,  $J = 12.0, 12.0, 11.5$  Hz, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.50-1.38 (m, 2H), 1.33-1.22 (m, 5H), 1.20 (s, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.14 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.4, 131.9, 131.5, 113.0, 86.4, 84.1, 82.0, 80.4, 76.2, 76.2, 72.4, 72.0, 64.5, 53.8, 32.2, 30.2, 29.5, 22.2, 21.6, 19.8, 16.0.

*Compuesto tetracíclico 14*. Finalmente a una disolución del alcohol 12 (37.6 mg, 0.0851 mmol) y estano de vinilo 13 (91.4 mg) en THF/DMSO (1:1, v/v, 2 mL, desgasificada con  $\text{N}_2$  gas) se le añade LiCl (43.3 mg, 1.02 mmol), CuCl (84.2 mg, 0.851 mmol), y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (29.5 mg, 0.0255 mmol), y la mezcla resultante se agita a  $60^\circ\text{C}$  durante dos días. La reacción se detiene con una disolución al 3% de  $\text{NH}_4\text{OH}$  a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante un rato y posteriormente se filtra a través de un filtro Celite. El filtrado se diluye con EtOAc, se lava con una disolución de  $\text{NH}_4\text{OH}$  al 3% y solución brine, se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtra, y se concentra a baja presión. La purificación del residuo por cromatografía flash en sílica gel (25% EtOAc/hexanos) da lugar al compuesto tetracíclico 14 (20.4 mg, 56%) incoloro y amorfo. Los datos para 14 son:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  6.51 (dd,  $J = 11.5, 11.0$  Hz, 1H), 6.30 (dd,  $J = 11.5, 11.5$  Hz, 1H), 5.94 (dd,  $J = 13.0, 2.5$  Hz, 1H), 5.82 (dd,  $J = 13.0, 1.5$  Hz, 1H), 5.67 (m, 1H), 5.51-5.44 (m, 2H), 5.03-4.92 (m, 2H), 4.51 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.61 (ddd,  $J = 13.0, 6.5, 4.0$  Hz, 1H), 3.48-3.40 (m, 2H), 3.36 (ddd,  $J = 11.0, 9.5, 5.0$  Hz, 1H), 3.03 (dd,  $J = 13.0, 4.0$  Hz, 1H), 2.76-2.70 (m, 2H), 2.16 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 2.13 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 2.10 (ddd,  $J = 12.0, 4.5, 4.5$  Hz, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.79 (ddd,  $J = 12.0, 12.0, 12.0$  Hz, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.48-1.35 (m, 2H), 1.33-1.21 (m, 8H), 1.17 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  138.7, 136.2, 131.5, 131.4, 128.6, 127.0, 125.3, 115.4, 86.5, 83.1, 81.9, 80.6, 76.3, 76.1, 72.4, 72.3, 64.1, 54.4, 32.7, 31.8, 30.3, 29.5, 22.2, 21.9, 19.4, 15.9.

## Ejemplo 2

*Efecto del poliéter tetracíclico (14) de la presente invención sobre la expresión de beta-amiloide intracelular y tau fosforilada*

Para la determinación del efecto del poliéter tetracíclico (14) sobre la expresión de tau y beta amiloide se emplean técnicas de inmunocitoquímica y/o western blot. Los cultivos neuronales primarios se incuban con los compuestos de la presente invención añadidos en el medio de cultivo durante un tiempo determinado.

Posteriormente las células se procesan siguiendo los protocolos habituales bien para inmunocitoquímica o bien para western blot. Para los estudios inmunocitoquímicos y de western blot la expresión proteica se evaluó empleando los siguientes anticuerpos primarios:  $\beta$ -amiloide 6E10, anti-Tau AT8 (Tau fosforilada en Ser 202), anti-Tau AT100 (Tau fosforilada en Thr212 y Ser 214) en las concentraciones aconsejadas por los fabricantes según la técnica de detección.

En los ensayos de inmunocitoquímica la inmunoreactividad se puede visualizar empleando un anticuerpo secundario fluorescente en microscopio confocal (Nikon, Melville, NY, USA) con una cámara ORCA-ER Hamamatsu (Hamamatsu Photonics KK, Hamamatsu, Japón).

Para los ensayos de western blot los cultivos neuronales tratados con los compuestos de la presente invención se lavan con PBS frío y se lisan en tampón Tris-HCl 50 mM (pH 7.4) que contiene NaCl 150 mM, EDTA 1 mM, 1%

Tritón X-100, DTT 2 mM, PMSF 2.5 mM, aprotinina 40 mg/ml, leupeptina 4 mg/ml, NaF 5 mM,  $\text{Na}_3\text{VO}_4$  1 mM, 1 mg/ml pepstatina A y 1 mg/ml benzamidina. La concentración proteica total se determina mediante el método de Bradford, empleando albúmina bovina como estándar.

5 Las alícuotas de los lisados celulares conteniendo 20  $\mu\text{g}$  totales de proteína se cargan en tampón de carga (Tris-HCl 50 mM, ditioneitol 100 mM, 2% SDS, 20% glicerol, 0.05% azul de bromofenol, pH 6.8), las proteínas se separan mediante electroforesis y se transfieren a membranas de PVDF. Las membranas se incuban con los mismos anticuerpos primarios utilizados para inmunocitoquímica y un anticuerpo secundario unido a HRP (peroxidasa de rábano picante), la inmunoreactividad se detecta mediante quimioluminiscencia. Las mismas membranas se reincuban con un anticuerpo primario anti  $\beta$ -actina para realizar la corrección de los datos en función del contenido proteico de las muestras.

### Ejemplo 3

15 *Efecto del políéter tetracíclico (14) sobre los niveles de beta-amiloide extracelular*

Los niveles de beta-amiloide extracelular en el medio de cultivo de neuronas corticales transgénicas y control tratadas con el políéter tetracíclico (14) de la presente invención se determinan mediante kits de ELISA comerciales para la detección de beta-amiloide 1-42 o beta-amiloide 1-40 siguiendo las instrucciones recomendadas por el fabricante.

Estos kits constan de placas tratadas con anticuerpos que capturan el péptido beta-amiloide por su extremo amino terminal. Los patrones con cantidades conocidas de beta-amiloide, y el medio de cultivo recogido de las preparaciones neuronales con cantidades desconocidas de beta-amiloide se añaden a los pocillos y se incuban.

25 Las placas se lavan para eliminar el péptido no unido y se incuban durante 2 horas en presencia de un anticuerpo que se une al extremo carboxilo terminal del péptido beta-amiloide. A continuación las placas se lavan y se incuban con un anticuerpo secundario unido a peroxidasa.

30 A los 25 minutos de incubación, las placas se lavan y el sustrato o-fenilendiamina se añade para visualizar el péptido unido. La densidad óptica se mide por absorbancia a 495 nm, y se obtiene una recta patrón con las cantidades de beta-amiloide añadidas, de la cual se puede extrapolar la cantidad de beta-amiloide en el medio de cultivo recogido de las preparaciones neuronales tratadas con los compuestos de la presente invención.

35 Todos los procedimientos descritos en la presente invención se puede automatizar para HTS (high throughput screening) utilizando placas de cultivo a las que previamente se añadieron las células, que fueron cultivadas durante al menos 6 días y sometidas a tratamiento con el políéter tetracíclico (14). Estas placas son susceptibles de ser incorporadas a sistemas automáticos de medición de los marcadores que interesen, mediante distintos métodos de medida (absorbancia, luminiscencia, fluorescencia).

40 De la misma forma, el efecto del políéter tetracíclico (14), solo o en combinación con otros agentes en dianas celulares, moleculares y bioquímicas de relevancia para la enfermedad de Alzheimer y/o otras alteraciones neuropatológicas que cursen con alteraciones en la fosforilación de tau o en la expresión de beta-amiloide es susceptible de ser investigado mediante métodos de HTS empleando kits comerciales de interés para la evaluación del efecto de estos tratamientos en la evolución de la enfermedad de Alzheimer o enfermedades asociadas a tau y beta-amiloide, después de que las células hayan sido sometidas al tratamiento en cuestión.

50

55

60

65

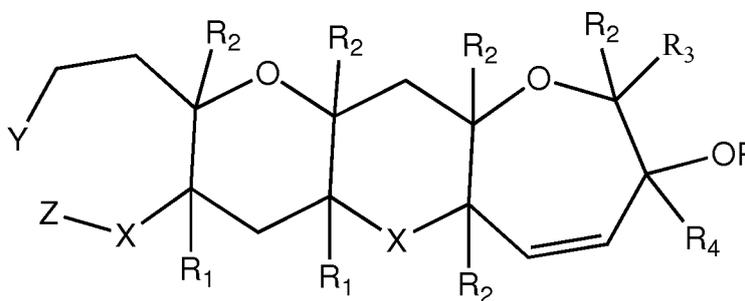
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (I):.

5

10

15



(I)

20 donde:

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> pueden ser iguales o diferentes y se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidrógeno,

25

R<sub>3</sub> se selecciona entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> y alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>,

R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

30

Z e Y pueden ser iguales o diferentes entre sí de forma independiente seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o son grupos -CH<sub>2</sub> unidos entre sí por un enlace simple formando un nuevo anillo E,

30

X se selecciona entre -CH<sub>2</sub>-, -NH- o los heteroátomos O, o S,

35

P se selecciona entre hidrógeno o (R<sub>6</sub>R<sub>7</sub>R<sub>8</sub>)Si, donde R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo y bencilo;

y sus solvatos y profármacos del mismo.

40

2. Compuesto según la reivindicación 1, donde R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, siendo seleccionado entre -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH y -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH.

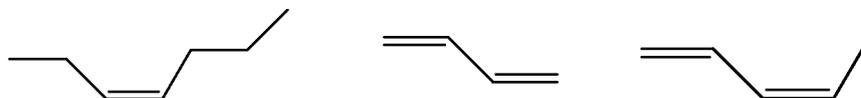
3. Compuesto según la reivindicación 2, donde R<sub>1</sub> se selecciona entre -CH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>OH.

45

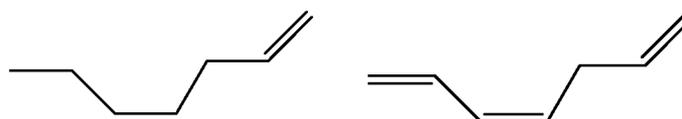
4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R<sub>2</sub> es H.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R<sub>3</sub> es alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> seleccionado entre

50



55



60

6. Compuesto según la reivindicación 5, donde R<sub>3</sub> se selecciona entre:

65



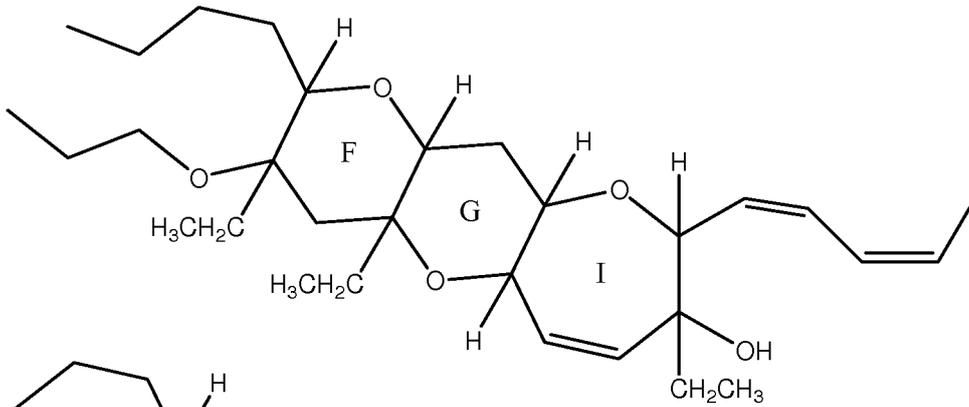
7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde P es H.

8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde Z e Y son un grupo  $-CH_2$  que están unidos entre sí por un enlace simple formando un nuevo anillo E.

5

9. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado entre:

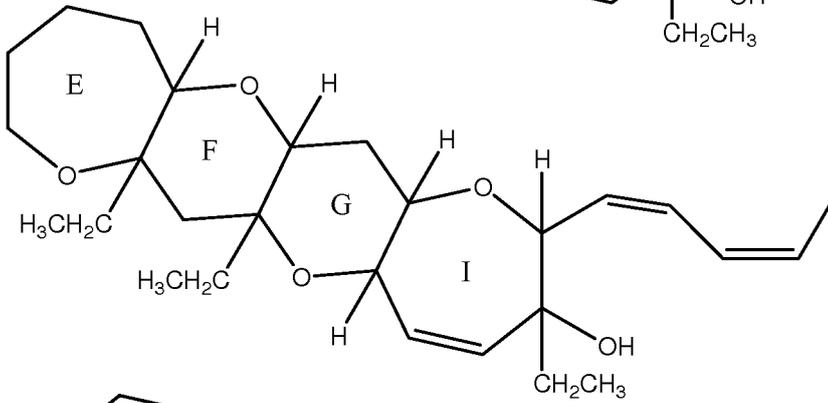
10



15

20

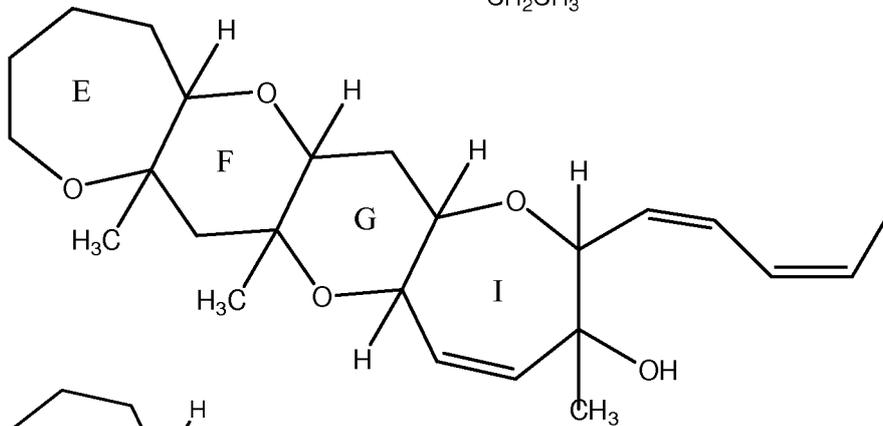
25



30

35

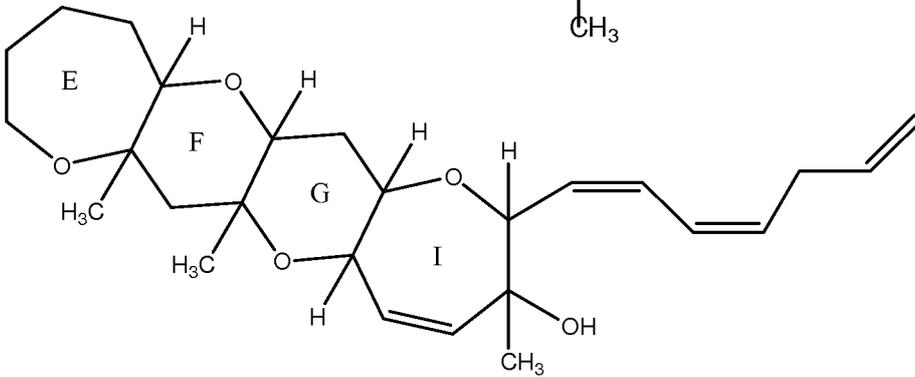
40



45

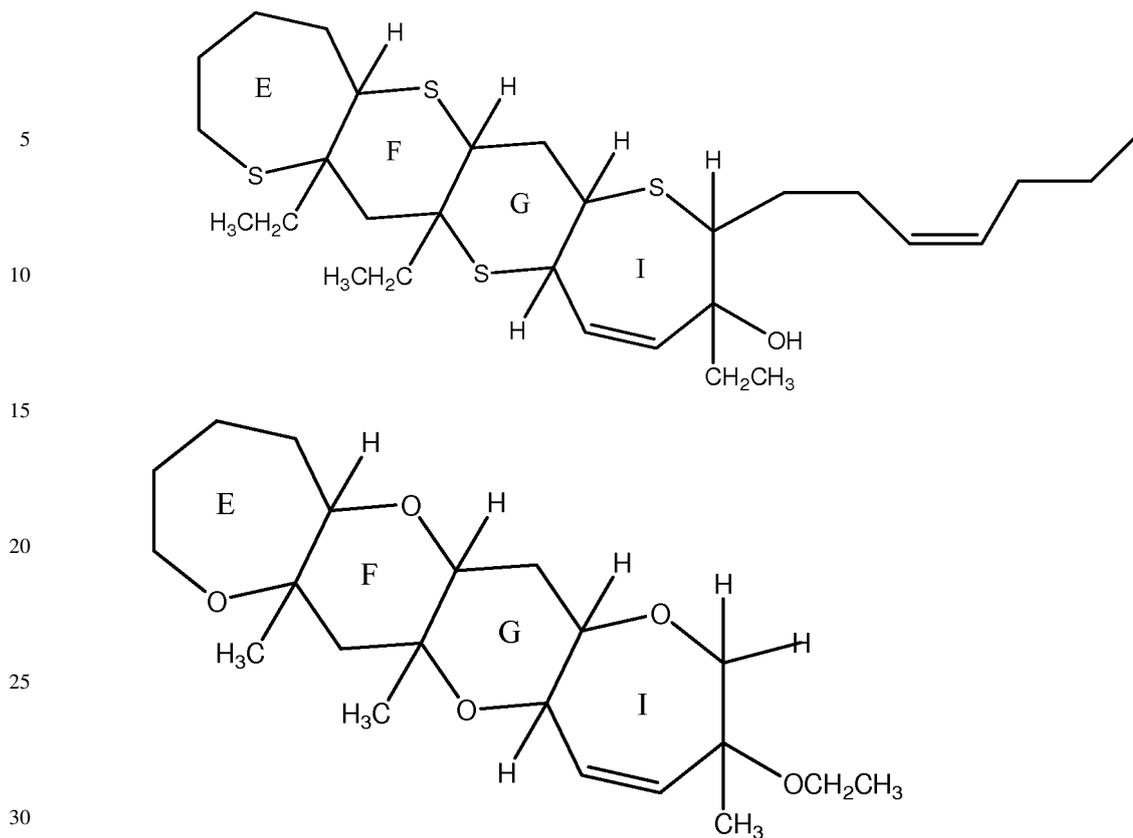
50

55



60

65

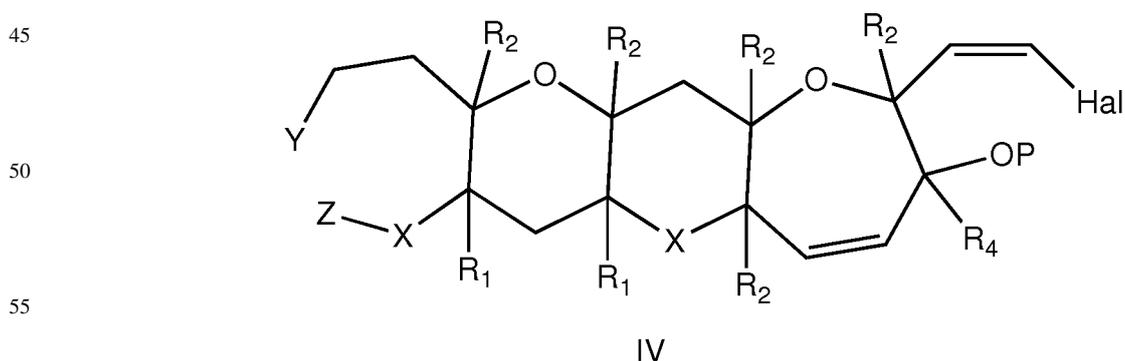


10. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso como medicamento.

11. Composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos de fórmula (I) como se define en las reivindicaciones 1 a 9, o sus solvatos o profármaco del mismo, y al menos un transportador farmacéuticamente aceptable, adyuvante y/o vehículo.

12. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 que comprende además otro principio activo.

13. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende una reacción de acoplamiento a partir de un compuesto de fórmula general (IV) en presencia de un catalizador de acoplamiento, una base y un reactivo de acoplamiento de fórmula general (V):



donde;

$R_1$  y  $R_2$  pueden ser iguales o diferentes y se selecciona independientemente entre alquilo  $C_1$ - $C_6$  o hidrógeno,

$R_4$  es alquilo  $C_1$ - $C_6$ ,

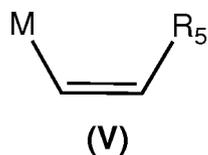
Z e Y pueden ser iguales o diferentes entre sí de forma independiente seleccionados entre alquilo  $C_1$ - $C_3$  o son grupos  $-CH_2$  unidos entre sí por un enlace simple formando un nuevo anillo E,

X se selecciona entre  $-CH_2-$ ,  $-NH-$  o los heteroátomos O, o S,

P se selecciona entre hidrógeno o  $(R_6R_7R_8)Si$ , donde  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre alquilo  $C_1-C_6$ , alquiloxi  $C_1-C_6$ , fenilo y bencilo; y

Hal es halógeno.

y sus solvatos y profármacos del mismo;

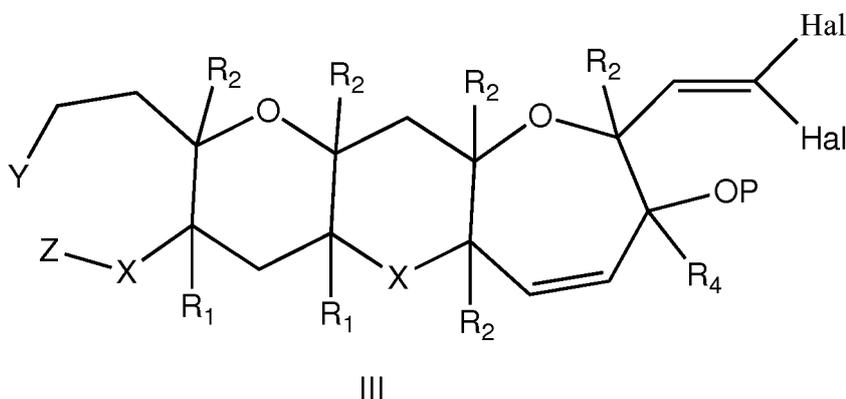


donde M se selecciona entre hidrógeno,  $MgX$ ,  $ZnX$ ,  $Si(R_1)_3$ ,  $Sn(R_1)_3$ ,  $B(OR_1)_2$ ,  $R_1$  se selecciona entre alquilo  $C_1-C_6$ , e hidrógeno, X es halógeno y  $R_5$  es alquilo  $C_1-C_6$  o alqueno  $C_2-C_{10}$ .

14. Procedimiento según la reivindicación 13, donde la reacción de acoplamiento se selecciona del grupo formado por reacción de Heck, reacción de Stille, reacción de Suzuki, reacción de Negishi, reacción de Kumada o reacción de Hiyama.

15. Procedimiento según la reivindicación 13, donde la reacción de acoplamiento se lleva a cabo en presencia de un catalizador de paladio seleccionado entre  $Pd(OAc)_2$ ,  $PdCl_2$  o  $Pd(PPh_3)_4$ , preferiblemente se adicionan además sales que se seleccionan entre las combinaciones cloruro de cobre y cloruro de litio, trifenilfosfina y cloruro de litio.

16. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, donde el compuesto de fórmula general (IV) se obtiene por hidrogenólisis de un compuesto de fórmula general (III)



donde;

$R_1$  y  $R_2$  pueden ser iguales o diferentes y se selecciona independientemente entre alquilo  $C_1-C_6$  o hidrógeno,

$R_4$  es alquilo  $C_1-C_6$ ,

Z e Y pueden ser iguales o diferentes entre sí de forma independiente seleccionados entre alquilo  $C_1-C_3$  o son grupos  $-CH_2$  unidos entre sí por un enlace simple formando un nuevo anillo E,

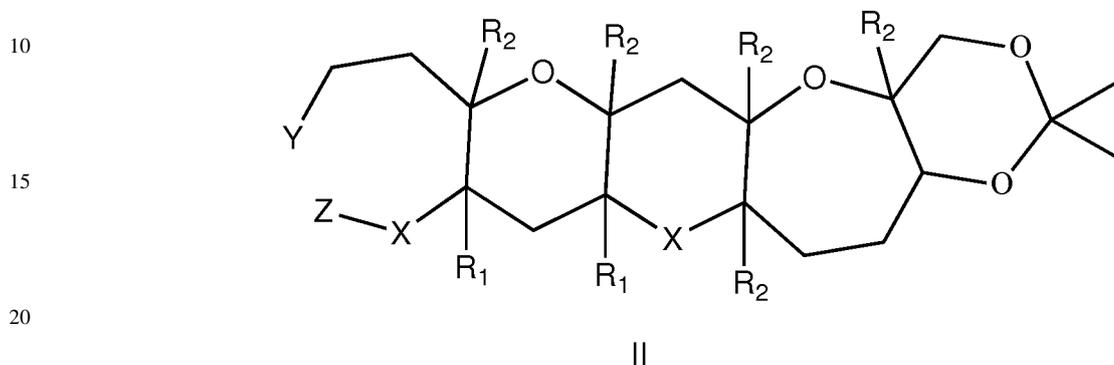
X se selecciona entre  $-CH_2-$ ,  $-NH-$  o los heteroátomos O, o S,

P se selecciona entre hidrógeno o  $(R_6R_7R_8)Si$ , donde  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre alquilo  $C_1-C_6$ , alquiloxi  $C_1-C_6$ , fenilo y bencilo; y

Hal es halógeno.

17. Procedimiento según la reivindicación 16, donde la hidrogenólisis tiene lugar en presencia de un hidruro metálico u organometálico y un catalizador de paladio, preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de un hidruro de estaño y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ .

18. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 16 y 17, donde el compuesto de fórmula general (III) se obtiene a partir de un compuesto de fórmula general (II)



25 donde;

$R_1$  y  $R_2$  pueden ser iguales o diferentes y se selecciona independientemente entre alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  o hidrógeno,

30 Z e Y pueden ser iguales o diferentes entre sí de forma independiente seleccionados entre alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_3$  o son grupos  $-\text{CH}_2$  unidos entre sí por un enlace simple formando un nuevo anillo E, y

X se selecciona entre  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NH}-$  o los heteroátomos O, o S,

que comprende las siguientes etapas:

35

- a. desprotección del acetónido en medio ácido,
- b. protección selectiva del grupo alcohol en posición primaria,
- 40 c. oxidación a cetona,
- d. reacción en medio básico para capturar el enolato y tratamiento del enolato con diacetato de paladio y un bromuro de alquilmagnesio de fórmula  $\text{R}_x\text{MgBr}$ ,
- 45 e. desprotección del alcohol primario;
- f. oxidación del alcohol primario a aldehído,
- g. condensación con tetrabromuro de carbono en presencia de trifenilfosfina y trietilamina,
- 50 h. protección del alcohol primario.

19. Procedimiento según la reivindicación 18, donde a) se lleva a cabo con ácidos seleccionados del grupo formado por, clorhídrico, sulfúrico o camforsulfónico, en medio alcohólico.

20. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 18 y 19, donde las condiciones de oxidación del paso c) se seleccionan del grupo formado por per-rutenato de tetrapropilamonio y óxido de N-metilmorfolina, cloruro de oxalilo y trietilamina, o oxidantes de cromo y se selecciona entre clorocromato de piridinio o dicromato de piridinio.

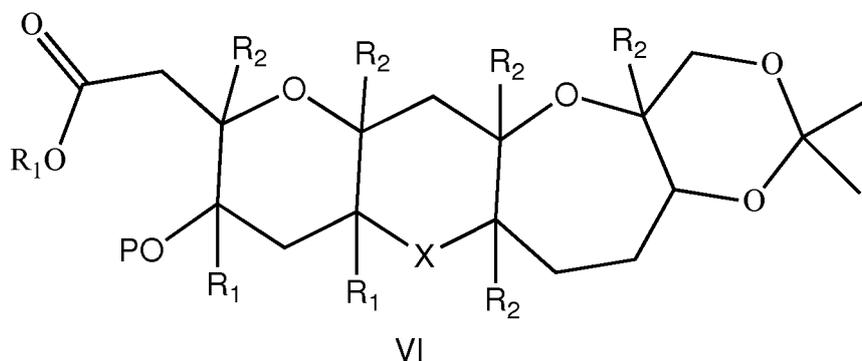
60

21. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20, donde las condiciones de oxidación del paso f) se seleccionan del grupo formado por per-rutenato de tetrapropilamonio y óxido de N-metilmorfolina, cloruro de oxalilo y trietilamina, el complejo trióxido de azufre-piridina y trietilamina o oxidantes de cromo y se selecciona entre clorocromato de piridinio o dicromato de piridinio.

65

22. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 21, donde Z e Y son grupos  $\text{CH}_2$  unidos entre sí por un enlace simple formando un nuevo anillo, preferiblemente ese anillo es de siete miembros.

23. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 22, donde el compuesto de fórmula general (II) se obtiene partiendo de un compuesto de fórmula general (VI)



20 donde;

P se selecciona entre hidrógeno o  $(R_6R_7R_8)Si$ , donde  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre alquilo  $C_1-C_6$ , alquiloxi  $C_1-C_6$ , fenilo y bencilo;

25  $R_1$  y  $R_2$  pueden ser iguales o diferentes y se selecciona independientemente entre alquilo  $C_1-C_6$  o hidrógeno, y

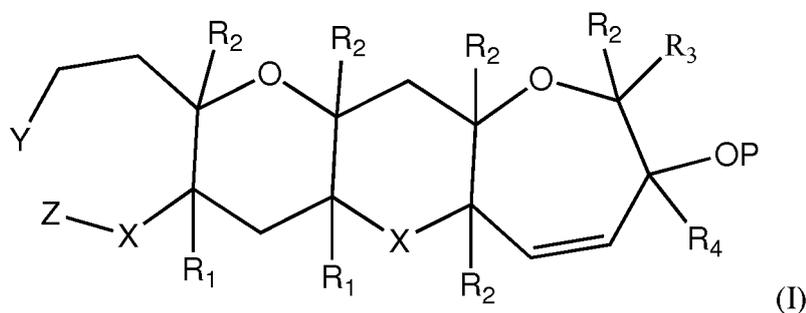
X se selecciona entre  $-CH_2-$ ,  $-NH-$  o los heteroátomos O, o S,

que comprende las siguientes etapas:

- 30
- 35
- una reducción del grupo éster de un compuesto de fórmula general (VI) a aldehído y reacción de Wittig,
  - desprotección y alilación del alcohol primario resultante,
  - metátesis en presencia de un catalizador organometálico,
  - reducción de la insaturación.

24. Procedimiento según la reivindicación 23, donde las reducciones de las etapas a) y d) se llevan a cabo con hidruro de diisobutilaluminio, e hidrógeno en presencia de un catalizador metálico respectivamente.

25. Uso del compuesto de fórmula (I):



60 donde:

$R_1$  y  $R_2$  pueden ser iguales o diferentes y se selecciona independientemente entre alquilo  $C_1-C_6$  o hidrógeno,

65  $R_3$  se selecciona entre H, alquilo  $C_1-C_{10}$  y alquenilo  $C_1-C_{10}$ ,

$R_4$  es alquilo  $C_1-C_6$ ,

Z e Y pueden ser iguales o diferentes entre sí de forma independiente seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o son grupos -CH<sub>2</sub> unidos entre sí por un enlace simple formando un nuevo anillo E,

X se selecciona entre - CH<sub>2</sub>-, -NH- o los heteroátomos O, o S,

P se selecciona entre hidrógeno o (R<sub>6</sub>R<sub>7</sub>R<sub>8</sub>)Si, donde R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo y bencilo;

y sus solvatos y profármacos del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad o trastorno cognitivo, neurodegenerativo o neuronal.

26. Uso según la reivindicación 25 para la elaboración de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de una patología relacionada con el incremento de  $\beta$ -amiloide y/o hiperfosforilación de tau, respecto de un control.

27. Uso según la reivindicación 25 donde la patología relacionada con el incremento de  $\beta$ -amiloide, respecto de un control, se selecciona de la lista que comprende: esclerosis lateral amiotrófica, síndrome de Down, demencia vascular, angiopatía amiloidea cerebral relacionada con proteínas priónicas y enfermedad de Creutzfeldt Jacobs.

28. Uso según la reivindicación 25 donde la patología relacionada con hiperfosforilación de tau, respecto de un control, se selecciona de la lista que comprende: demencia frontotemporal, parálisis supranuclear progresiva, demencia asociada a tauopatía sistémica múltiple, degeneración corticobasal y enfermedad de Pick.

29. Uso según la reivindicación 25 donde la patología relacionada con el incremento de  $\beta$ -amiloide e hiperfosforilación de tau, respecto de un control, se selecciona de la lista que comprende: Alzheimer, trastornos o déficits cognitivos moderados, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis tipo Dutch, angiopatía amiloidea cerebral, demencia asociada a la enfermedad de Parkinson, enfermedad neurodegenerativa por cuerpos de Lewy difusos, degeneración corticobasal, panencefalitis esclerosante subaguda, demencia de gránulos argirófilos y enfermedad familiar de Gerstmann-Straussler-Scheinker.

30. Uso según la reivindicación 29 donde la patología relacionada con el incremento de  $\beta$ -amiloide e hiperfosforilación de tau, respecto de un control, es Alzheimer.

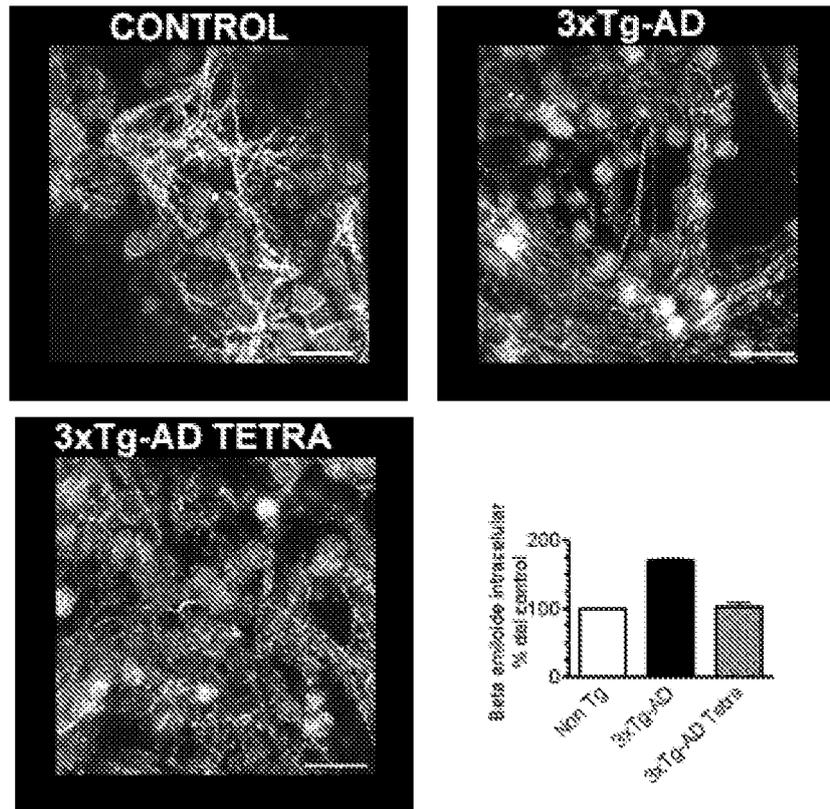


Fig. 1

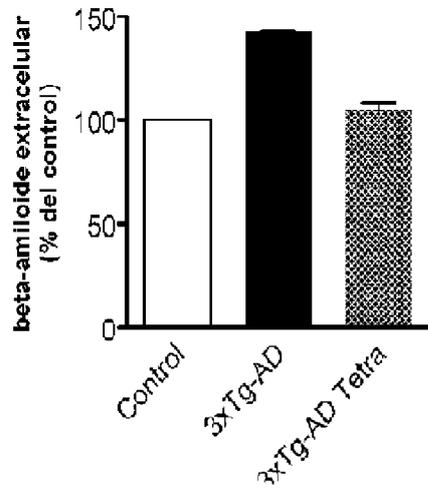
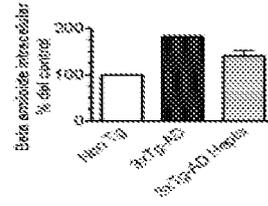
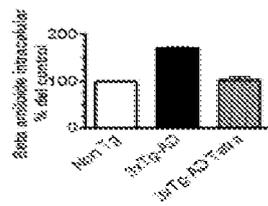
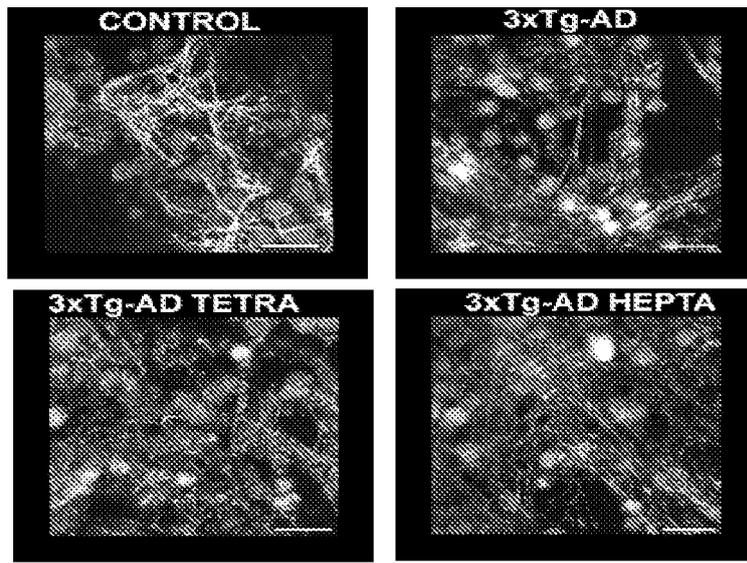


Fig. 2

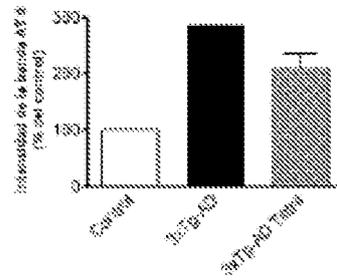
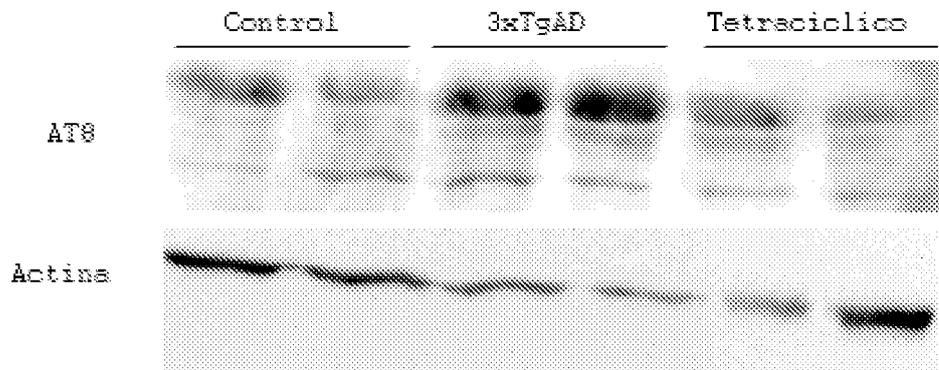


Fig. 3

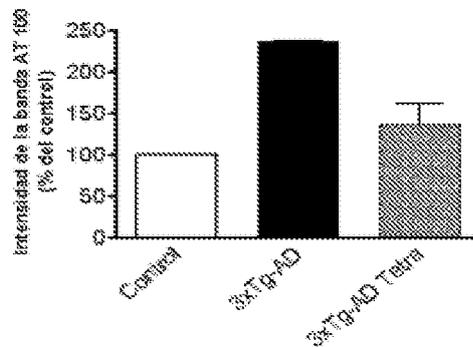
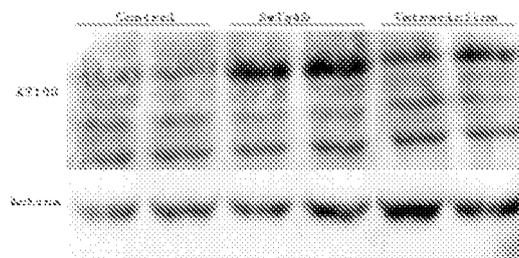


Fig. 4

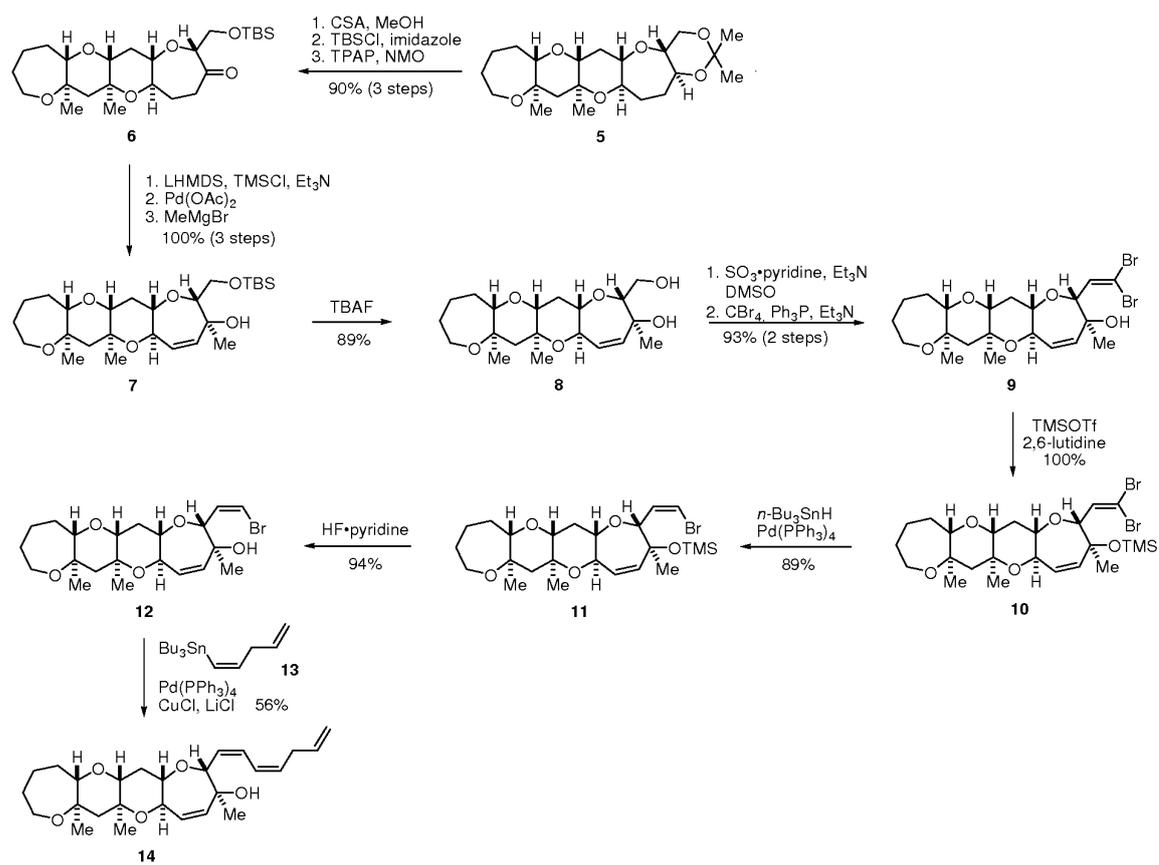


Fig. 5



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201031056

②② Fecha de presentación de la solicitud: 12.07.2010

③② Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	M SASAKI, Bulletin Chemical Society of Japan 2007, vol 80, nº 5, págs 856-871, The Chemical Society of Japan. "Development and application of a convergent strategy for the total synthesis of polycyclic ether natural products", todo el documento en especial figuras 1 y 9.	1-24
A	H FURUTA et al., Organic Letters 2009, vol 11, nº 19, págs 4382-4385. "Total synthesis of gambierol", esquema 1.	1-24
A	WO 2008131411 A2 (UNIVERSITY OF NORTH CAROLINA) 30.10.2008, reivindicaciones 1-6.	25-30

#### 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  
17.10.2011

Examinador  
M. P. Fernández Fernández

Página  
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**C07D493/22** (2006.01)

**A61K31/35** (2006.01)

**A61P25/28** (2006.01)

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

C07D, A61K, A61P

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

INVENES, EPODOC, WPI, CAS, REGISTRY, MEDLINE, EMBASE

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 23.11.2011

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-30	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-30	<b>SI</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 se publica.

**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	M SASAKI, Bulletin Chemical Society of Japan 2007, vol 80, nº 5, págs 856-871, The Chemical Society of Japan. "Development and application of a convergent strategy for the total synthesis of polycyclic ether natural products", todo el documento en especial figuras 1 y 9.	2007
D02	H FURUTA et al, Organic Letters 2009, vol 11, nº 19, págs 4382-4385. "Total synthesis of gambierol", esquema 1.	2009
D03	WO 2008131411 A2 (UNIVERSITY OF NORTH CAROLINA)	30.10.2008

**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 solicitud se refiere a los poliéteres cíclicos de fórmula (I) de la reivindicación 1, más concretamente a los compuestos de la reivindicación 9, al procedimiento para su preparación (reivindicaciones 13-24) y su uso y composición farmacéutica para el tratamiento de patologías que implican trastorno cognitivo, neurodegenerativo o neuronal, tales como demencia vascular, síndrome de Down, enfermedad de Alzheimer...

El documento D1 divulga éteres policíclicos aislados de especies marinas (ver figura 1), en los compuestos 5 y 6 una parte de su fórmula es químicamente parecida a los compuestos de fórmula (I) de la solicitud, éstos no se han encontrado divulgados en el estado de la técnica, tampoco el procedimiento descrito en la solicitud para su síntesis, por lo que se deduce que son nuevos

El documento D2 divulga la síntesis del gambierol, un éter policíclico obtenido de toxinas marinas. En el análisis retrosintético del esquema 1 (página 4383) se llega al producto 4, un tetraciclo del tipo de los compuestos de fórmula (I) de la solicitud. Se reconoce actividad inventiva a la solicitud ya que la síntesis de los compuestos de fórmula (I) es un paso importante para la síntesis del gambierol y del ácido gambiérico, representados por las fórmulas (5) y (6) de la figura 1 de D1, no siendo evidente para un técnico una síntesis alternativa dada la complejidad de los productos y el ejercicio inventivo que supone plantear una síntesis para este tipo de compuestos.

El documento D3 divulga la utilización de brevetoxinas, otros poliéteres cíclicos aislados de toxinas marinas, para tratar enfermedades neurodegenerativas, pero no se ha encontrado descrita esta actividad en los compuestos de fórmula (I) de la solicitud puesto que son nuevos y representan sólo una parte de algunas de las estructuras divulgadas en D1.

En consecuencia, se considera que las reivindicaciones 1-30 de la solicitud cumplen las condiciones de novedad y actividad inventiva según lo establecido en los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.