











































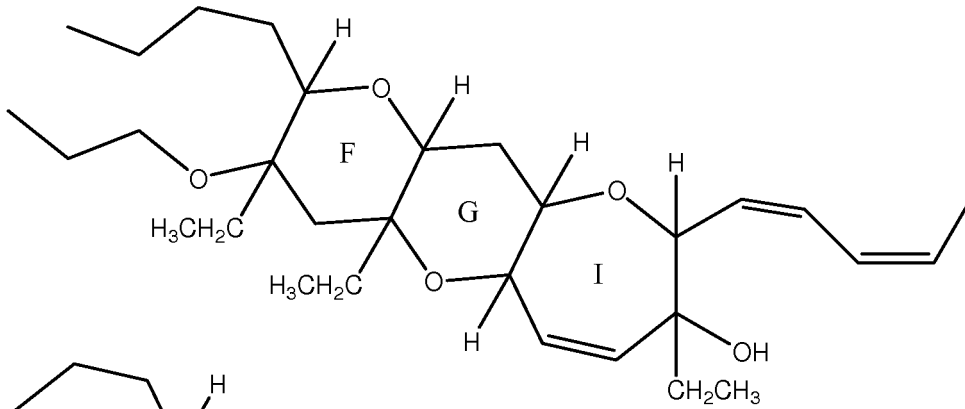
7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde P es H.

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:

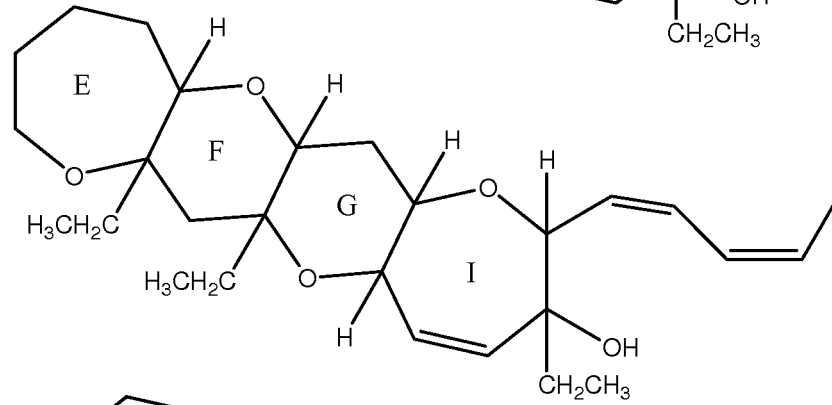
10



15

20

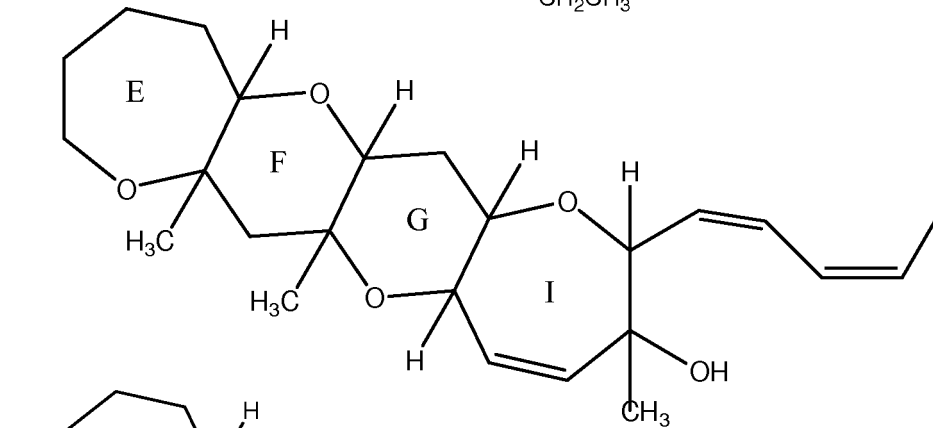
25



30

35

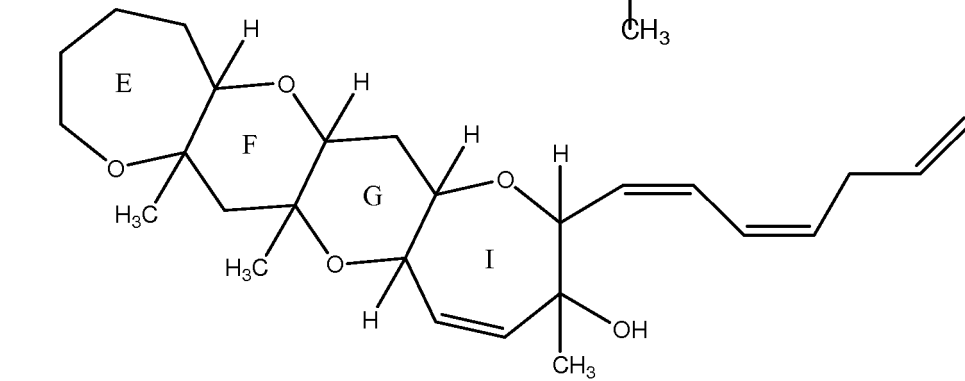
40



45

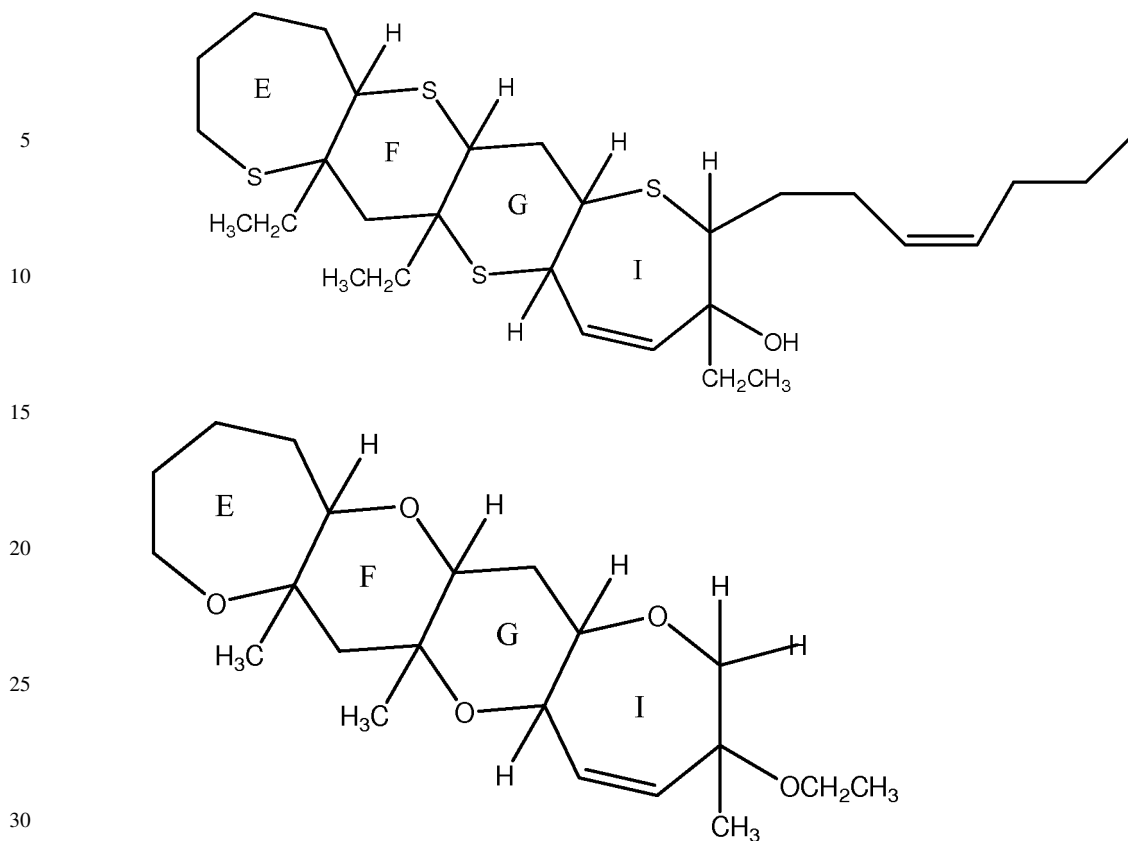
50

55



60

65

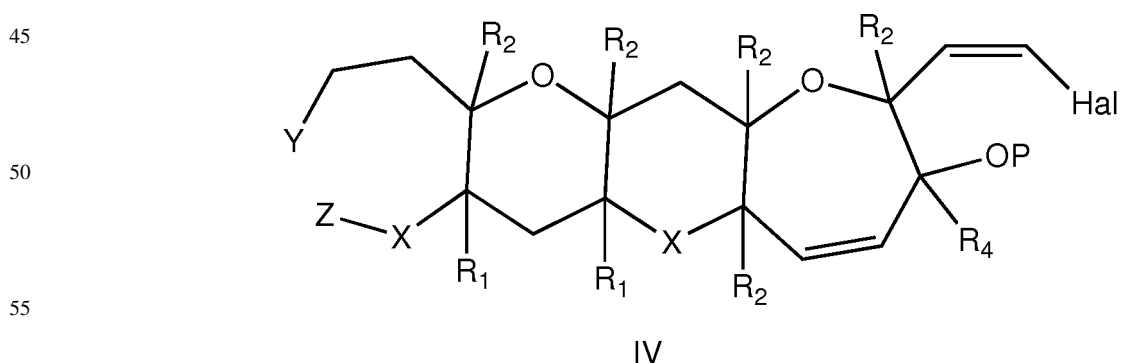


10. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso como medicamento.

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  $C_1$ - $C_6$ ,

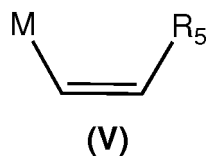
Z e Y pueden ser iguales o diferentes entre sí de forma independiente seleccionados entre alquilo  $C_1$ - $C_3$  o son grupos  $-CH_2$  unidos entre sí por un enlace simple formando un nuevo anillo E,

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;

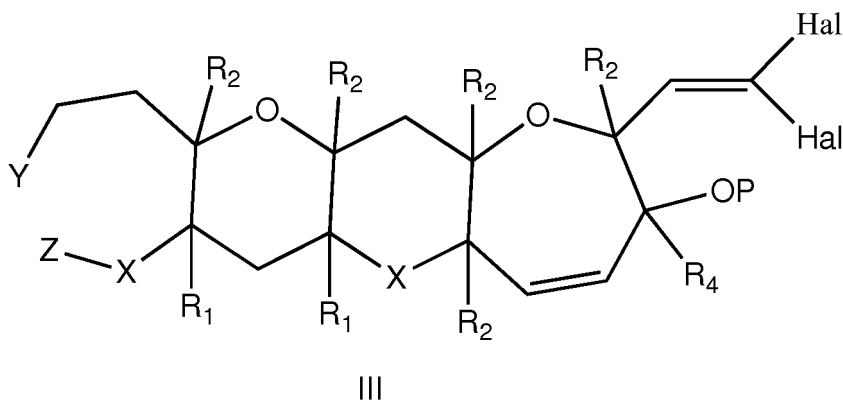


donde M se selecciona entre hidrógeno,  $MgX$ ,  $ZnX$ ,  $Si(R_1)_3$ ,  $Sn(R_1)_3$ ,  $B(OR_1)_2$ ,  $R_1$  se selecciona entre alquilo  $C_1-C_6$ , e hidrógeno, X es halógeno y  $R_5$  es alquilo  $C_1-C_6$  o alqueno  $C_2-C_{10}$ .

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,

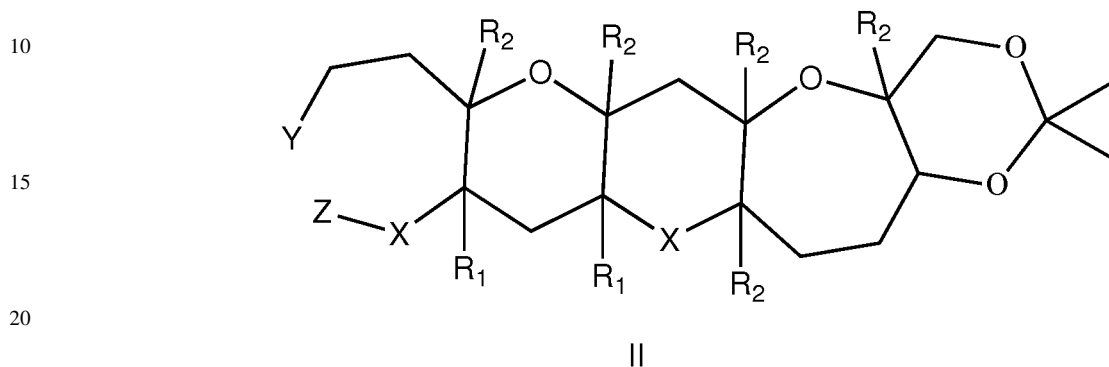
X se selecciona entre  $-CH_2-$ ,  $-NH-$  o los heteroátomos O, o S,

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  $C_1-C_6$  o hidrógeno,

30 Z e Y pueden ser iguales o diferentes entre sí de forma independiente seleccionados entre alquilo  $C_1-C_3$  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  $R_x\text{MgBr}$ ,
- 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.

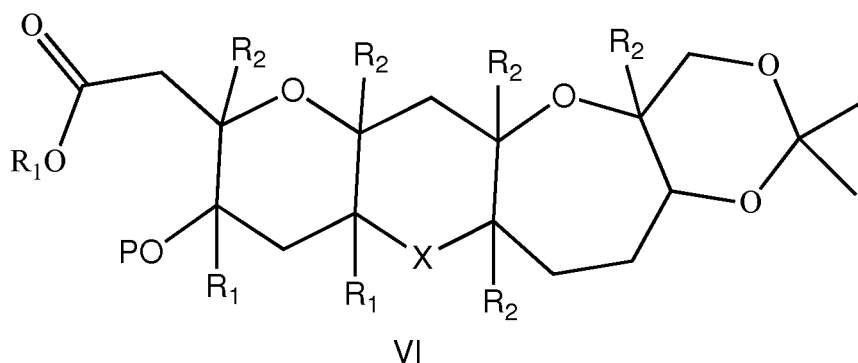
60

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

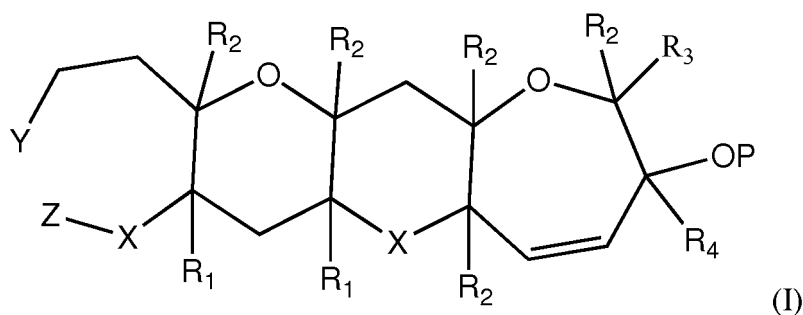
X se selecciona entre  $-CH_2-$ ,  $-NH-$  o los heteroátomos O, o S,

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.

40 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 alqueno  $C_1-C_{10}$ ,

$R_4$  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.

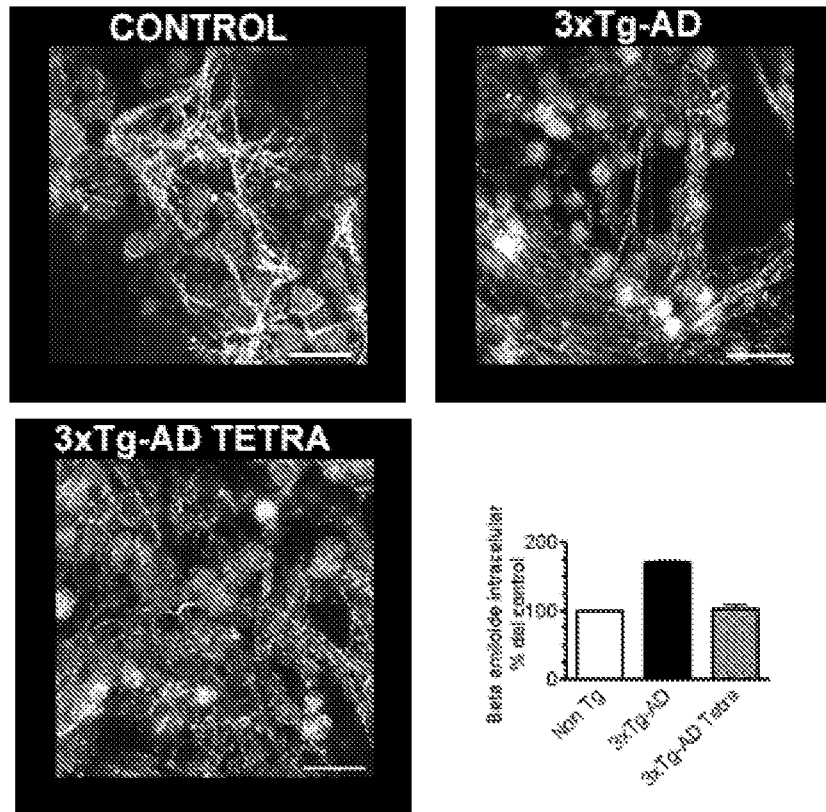


Fig. 1

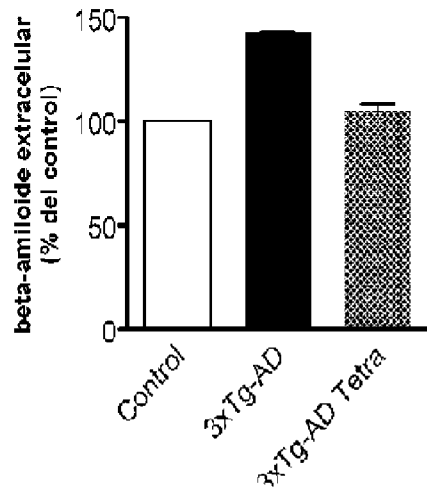
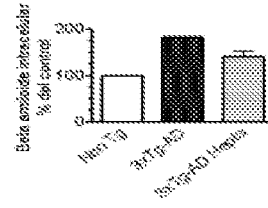
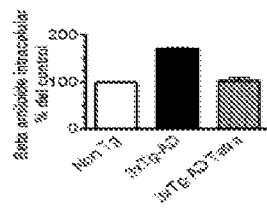
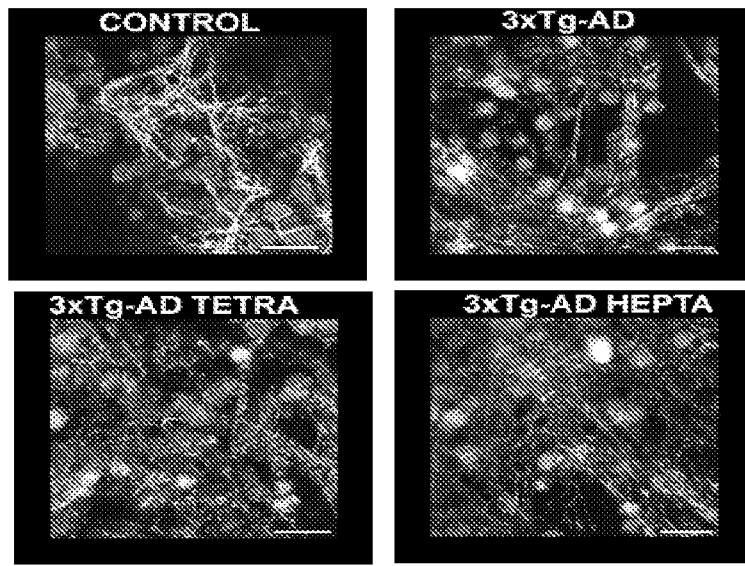


Fig. 2

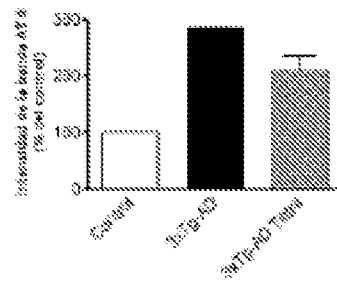
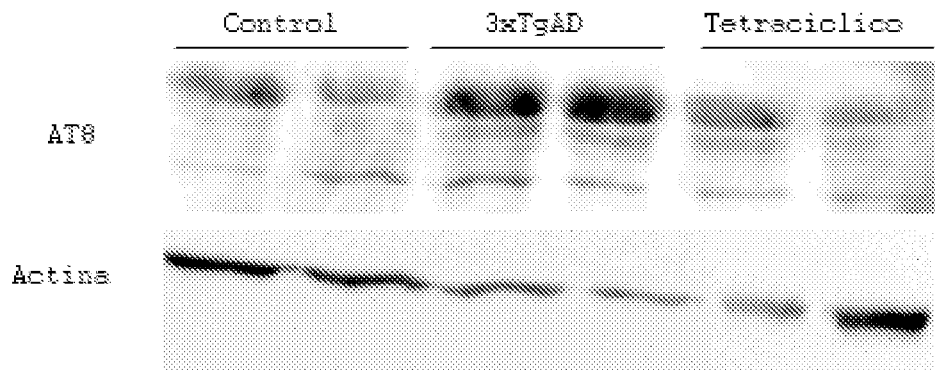


Fig. 3

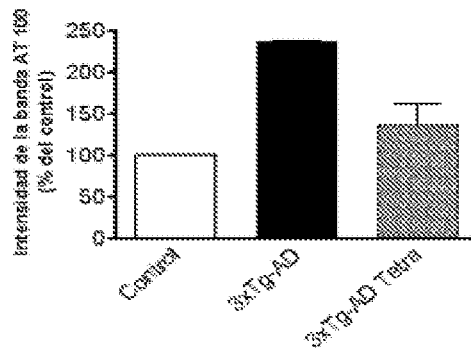
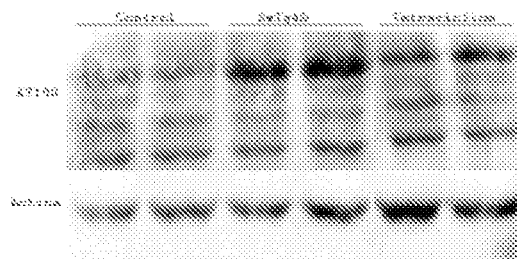


Fig. 4

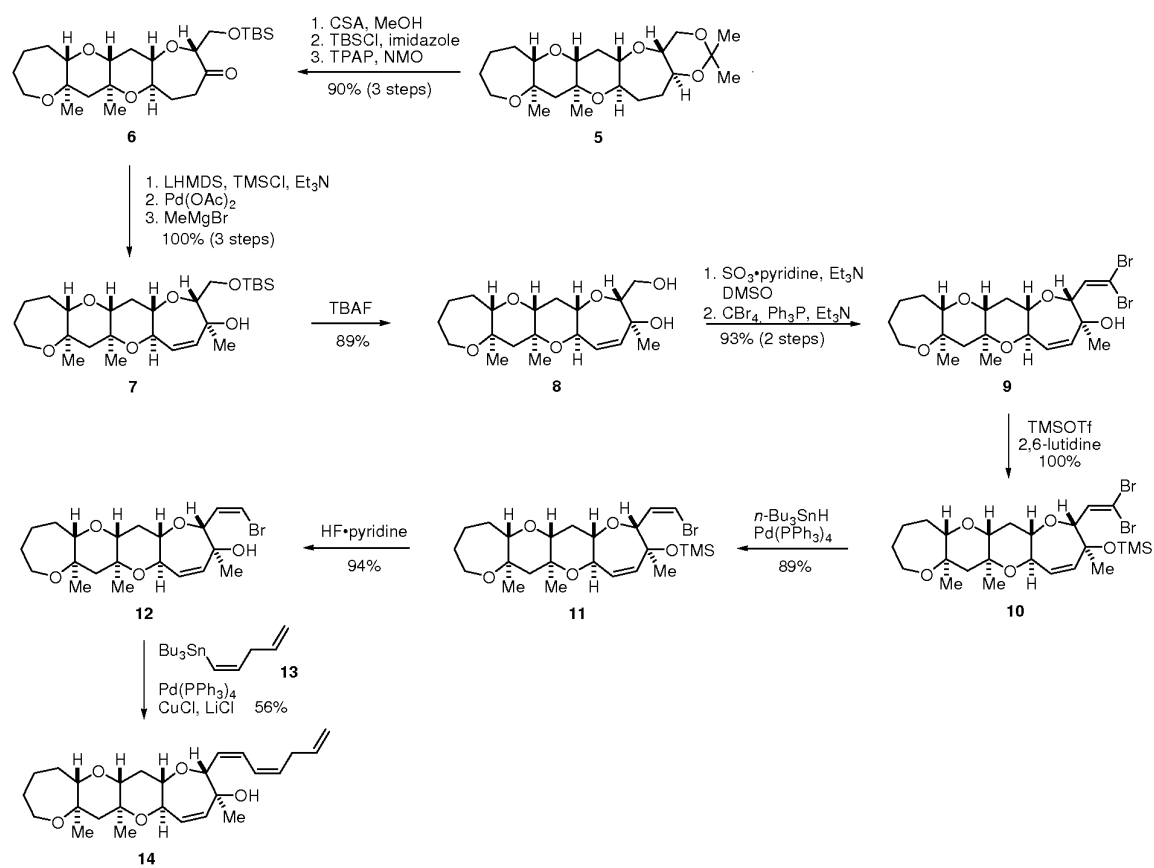


Fig. 5



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.