

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 957 983**

21 Número de solicitud: 202230582

51 Int. Cl.:

A61K 31/122 (2006.01)

A61P 33/02 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

28.06.2022

43 Fecha de publicación de la solicitud:

30.01.2024

71 Solicitantes:

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA (85.0%)

Calle Pedro Zerolo s/n

38200 La Laguna (Santa Cruz de Tenerife) ES y

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
(15.0%)**

72 Inventor/es:

DÍAZ MARRERO, Ana Raquel;

FERNÁNDEZ CASTRO, José Javier;

LÓPEZ ARENCIBIA, Atteneri;

PIÑERO BARROSO, José E.;

LORENZO MORALES, Jacob;

GARCÍA DAVIS, Sara y

VIVEROS VALDEZ, José Ezequiel

54 Título: **USO DE LA LAUREQUINONA COMO ANTIPARASITARIO**

57 Resumen:

La presente invención se refiere al uso del compuesto laurequinona como medicamento, en particular como medicamento de uso humano o veterinario, y más particularmente en el campo de las enfermedades parasitarias. Además, la presente invención está relacionada con métodos para la obtención de dicho compuesto. Laurequinona presentó una buena actividad frente a promastigotes de *Leishmania amazonensis*, mostrando una baja concentración inhibitoria media (CI₅₀) y una alta concentración citotóxica media.

ES 2 957 983 A1

DESCRIPCIÓN

USO DE LA LAUREQUINONA COMO ANTIPARASITARIO

SECTOR DE LA TÉCNICA

5 La presente invención se refiere al uso del compuesto laurequinona en el campo de las enfermedades parasitarias.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 Las enfermedades tropicales desatendidas, entre las que se encuentran las causadas por parásitos protozoarios, representan un importante problema de salud pública a nivel global, costando a las economías en desarrollo billones de dólares cada año. En particular, se estima que más de un billón de personas viven en zonas endémicas de leishmaniasis, representando cerca de un millón de las enfermedades parasitarias anuales, de las cuales la mayoría corresponden a leishmaniasis cutánea. A nivel global, la leishmaniasis afecta a 12 millones de personas, y se estima que 350 millones están
15 en riesgo de infección.

El tratamiento de primera elección se basa en el uso de sales de antimonio pentavalente como el antimoniato de meglumina y el estibogluconato de sodio. Otros medicamentos como anfotericina B, paromomicina, miltefosina y pentamidina se emplean como tratamiento de segunda línea. Sin embargo, el uso de estos fármacos presenta una serie
20 de efectos secundarios derivados de su elevada toxicidad, los tratamientos son largos y costosos y se ha descrito la aparición de resistencia por parte de los parásitos. En los últimos 30 años se ha producido una escasa innovación en desarrollo de fármacos antiparasitarios, por lo que es necesaria la búsqueda de tratamientos más seguros, efectivos y económicos.

25 El uso y estudio de sustancias naturales, fundamentalmente de plantas y microorganismos terrestres, ha sido muy relevante para el tratamiento de enfermedades causadas por parásitos. En la búsqueda de nuevas fuentes de productos naturales destacan aquellos que provienen del medio marino. Las estructuras químicas de algunos productos naturales marinos han servido de inspiración para la síntesis de
30 nuevos agentes para el tratamiento de enfermedades desatendidas en general. Sin embargo, a pesar de que ya existen en el mercado diversos agentes derivados de compuestos marinos, ninguno de ellos se aplica al tratamiento de enfermedades tropicales desatendidas. En el caso particular de las algas marinas, numerosos extractos

y compuestos puros han sido evaluados para determinar su efecto frente a protozoos, correspondiendo gran parte de ellos a compuestos de las clases de los diterpenos, triterpenos halogenados, polisacáridos sulfatados, acetogeninas, polifenoles, entre otros.

- 5 En una revisión realizada por Tchokouaha Yamthe *et al.* (Marine Drugs 2017, 15(11), 323) se analizó el potencial de extractos y compuestos aislados de algas marinas para el desarrollo de fármacos frente a *Leishmania* spp. Este estudio reflejó que tan sólo 151 especies de macroalgas de las más de 30000 especies identificadas mundialmente han sido investigadas por su propiedades anti-*Leishmania*. De los trabajos analizados, 80
- 10 corresponden a extractos de algas rojas, 48 de algas pardas y 23 de algas verdes. Sólo en 12 de los estudios se continuó con el análisis químico con el fin de identificar los compuestos responsables de la actividad biológica, resultando ser, en su mayoría, moléculas de naturaleza terpénica. Hay que destacar un estudio reciente de Imperatore *et al.* (Marine Drugs 2020, 18(2), 112) en el que se investigó el potencial antiparasitario
- 15 de los sesquiterpenoides marinos, avarol y avarona, y una serie de análogos semisintéticos de este último. Los resultados del mecanismo de acción putativo de estos compuestos que contienen fragmentos quinona/hidroquinona/tiazinoquinona parecen relacionar su actividad antiparasitaria con la formación de una especie radical tóxica de semiquinona. Avarona y tiazooavarona fueron evaluados frente a promastigotes y
- 20 amastigotes de *L. infantum*, además de promastigotes de *L. tropica*, mostrando, en el caso de avarona, concentraciones inhibitorias medias (CI_{50}) entre 20-28 μM frente a promastigotes y de 7.6 μM en amastigotes de *L. infantum*. Tiazooavarona mostró valores inferiores a 10 μM en los tres modelos estudiados. No obstante, ambos compuestos presentaron un índice de selectividad (IS) ≤ 8 .
- 25 Entre las quinonas naturales más estudiadas destaca thymoquinona por su potencial como anti-cáncer y por sus futuras aplicaciones clínicas. También se ha evaluado su actividad anti-*Leishmania* frente a promastigotes de *L. tropica* y *L. infantum*.

Particularmente, el núcleo quinona es un fragmento común en muchos fármacos utilizados en la terapia del cáncer por su facilidad para actuar como intercalantes de

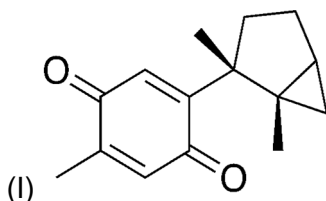
30 ADN, alquilantes de biomoléculas, y/o generadores de especies reactivas de oxígeno. Este fragmento es habitual en moléculas de origen natural; sin embargo, en la mayoría de los trabajos en los que se ha determinado la selectividad de compuestos activos, los índices de selectividad (IS) son inferiores a 20 (Bioorg. Med. Chem. 2015, 23 (21), 6930-6942; Eur. J. Med. Chem. 2016, 118: 107-120), criterio insuficiente de acuerdo con lo

35 establecido ($CI_{50} < 1 \mu g/mL$ e $IS > 20$) para considerar un compuesto anti-leishmanicida

como "hit" (Nat. Rev. Drug Discov. 2006, 5 (11), 941-955; PLoS Negl. Trop. Dis. 2009, 3 (8), e440).

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

- 5 La presente invención soluciona los problemas anteriormente mencionados y está relacionada con el uso del compuesto laurequinona, compuesto de formula (I)



Como medicamento, preferiblemente como medicamento de uso humano o veterinario y más preferiblemente para el tratamiento de la leishmaniasis.

- 10 El compuesto denominado laurequinona (RN 94418-42-5 que corresponde con el compuesto 1 de la figura 1, fue inicialmente descrito en Shizuri et al. (Phytochemistry (1984), Vol. 23, N° 11, páginas 2672-3), dicha divulgación no describe ningún uso médico de dicho compuesto, menos aún su uso en el tratamiento para la Leishmania.

- Se ha encontrado que la laurequinona tiene la ventaja el que cuando se usa para el
 15 tratamiento de la *Leishmania* se observa una mejor selectividad frente a otros tratamientos convencionales como la Miltefosina.

De una muestra de alga roja *Laurencia johnstonii*, se ha podido identificar un compuesto, la laurequinona, el cual muestra excelente actividad biológica y frente al tratamiento de la leishmaniasis.

- 20 Como resultado adicional, se ha encontrado que el sesquiterpeno laurinterol es el compuesto mayoritario producido por el alga *L. johnstonii*, comprendiendo el 70% del peso total del extracto etanólico. Estudios posteriores han demostrado que el sesquiterpeno laurinterol, debido a su abundancia natural y teniendo en cuenta que la principal limitación para la realización de los estudios pre-clínicos y clínicos es la
 25 dificultad de acceso a la fuente natural, es además útil como intermedio en la obtención de laurequinona.

La presente invención proporciona así un proceso sintético para la obtención de la laurequinona. Los resultados de la actividad biológica de laurequinona obtenida por

metodología sintética son análogos a los del compuesto obtenido de la natural, alga roja *Laurencia jonthstonii*.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

5 Las características y ventajas de la invención se harán más evidentes para los expertos en la materia a partir de la siguiente descripción detallada de una realización preferente de la invención, dada a modo de ejemplo no limitante con referencia a los dibujos anexos, en los que:

10 Figura 1. Estructuras químicas de laurequinona (1) y laurinterol (2).

Figura 2. Efecto de la concentración de laurequinona (1) en la viabilidad de promastigotes de *Leishmania amazonensis* tras 72 horas de incubación.

15 Figura 3. Efecto de la concentración de laurequinona (1) en la viabilidad de la línea celular de macrófagos de ratón tras 24 horas de incubación.

Figura 4. Transformación de laurinterol (2) en laurequinona (1).

20 REALIZACIÓN DE LA INVENCION

El primer aspecto de la invención está relacionado con el uso de la laurequinona como medicamento, preferiblemente para su uso como medicamento humano o veterinario.

En otra realización preferida del primer aspecto de la invención está relacionado con
25 laurequinona para su uso en el tratamiento de leishmaniasis, preferiblemente, donde la leishmaniasis es causada por *Leishmania spp.*

Se ha visto que el primer aspecto de la invención presenta las siguientes ventajas:

La laurequinona presenta mejores valores de CI_{50} $0.43 \pm 0.04 \mu\text{g/mL}$ y de índice de
30 selectividad (IS) 22, frente a promastigotes de *L. amazonensis* que el fármaco de referencia Miltefosina (CI_{50} $29.42 \pm 1.25 \mu\text{g/mL}$ / IS=11.14)

El segundo aspecto de la invención está relacionado con una composición farmacéutica que comprende laurequinona y al menos un excipiente farmacéutico aceptable.

5 El término "excipiente farmacéutico aceptable" se refiere a un excipiente que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que generalmente no es tóxica y no es biológicamente indeseable e incluye lo que es aceptable para uso veterinario y / o uso farmacéutico humano.

10 En otra realización preferida del segundo aspecto de la invención la composición farmacéutica que comprende laurequinona y al menos un excipiente farmacéutico aceptable, se encuentra en forma sólida, líquida o gel.

15 En otra realización preferida del segundo aspecto de la invención, la composición farmacéutica comprende laurequinona y al menos un excipiente farmacéutico aceptable, donde dicha forma sólida se selecciona de entre comprimido, capsula, gránulos o sólido liofilizado.

El tercer aspecto de la invención está relacionado con un método para la preparación de laurequinona donde dicho método comprende por lo menos las etapas de:

- 20 i) mezclar laurinterol en un ácido orgánico,
- ii) añadir trióxido de cromo a la mezcla anterior en un rango concentración desde 5% hasta 20% en p/v; seguido de agitación en un rango de temperatura desde 2-10°C, preferiblemente 4°C, para obtener laurequinona;
- 25 iii) aislar la laurequinona obtenida en la etapa anterior mediante un método seleccionado de la lista que consiste en extracción con un disolvente orgánico, cromatografía, filtración, decantación, evaporación, destilación, centrifugación o cristalización;
- 30 iv) opcional purificación del producto obtenido en la etapa anterior mediante un proceso seleccionado de la lista que consiste en cromatografía, filtración, decantación, evaporación, destilación, centrifugación o cristalización.

35

En una realización preferida del tercer aspecto de la invención el ácido orgánico de la etapa i) es seleccionado de la lista que consiste en ácido acético, ácido fórmico, ácido propiónico y ácido butírico.

- 5 En una realización preferida del cuarto aspecto de la invención el trióxido de cromo de la etapa ii) se encuentra la concentración de trióxido de cromo es desde 8% hasta 15% en p/v;

- 10 En una realización preferida del tercer aspecto de la invención, el disolvente orgánico de la etapa iii) es seleccionado de la lista que consiste en diclorometano, hexano, acetato de etilo, cloroformo, éter y acetona; preferiblemente el disolvente orgánico se selecciona de diclorometano y acetato de etilo.

- 15 En una realización preferida del tercer aspecto de la invención, la laurequinona obtenida en la etapa iii) se purifica mediante un proceso seleccionado de la lista que consiste en cromatografía, filtración, decantación, evaporación, destilación, centrifugación o cristalización. El proceso de purificación se puede llevar a cabo con por lo menos un disolvente seleccionado de la lista que consiste en; diclorometano, hexano, acetato de etilo, cloroformo, éter y acetona; preferiblemente el disolvente orgánico se selecciona de diclorometano y acetato de etilo.
- 20

- El método del tercer aspecto de la invención tiene la ventaja que permite obtener la laurequinona con un alto rendimiento y pureza, siendo la pureza superior al 95 %, preferiblemente superior al 98%, más preferiblemente superior al 99%, haciéndola así adecuada para su uso como medicamento.
- 25

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Obtención de laurequinona por aislamiento de muestras de *Laurencia* spp.

- 30 Se obtiene un extracto etanólico por maceración de muestras secas de *L. jonhstonii*, seguido de filtración y concentración de dicho extracto en vacío, mediante el uso de un rotavapor a 40 °C. El extracto crudo resultante se purifica mediante cromatografía usando una columna de exclusión molecular Sephadex® LH-20 y utilizando MeOH como eluyente. Se, obtuvieron cinco fracciones: SF1 - SF5. Las fracciones que
- 35 contienen los productos de interés fueron fraccionadas en columnas de sílica gel y

eluidas con mezclas de *n*-hex:AcOEt de polaridad creciente adecuadas a la naturaleza de la muestra. Los compuestos **1**, laurequinona (Shizuri et al. 1984) y **2** laurinterol, (Irie et al. 1966) se purificaron mediante HPLC (fase normal, *n*-hex:AcOEt). Los resultados muestran que la proporción de laurinterol extraída es muy superior que la de laurequinona, obteniendo 30 veces más laurinterol que laurequinona.

A continuación, se muestra la caracterización química de los compuestos, llevada a cabo mediante técnicas espectroscópicas descritas a continuación, NMR, espectroscopia de masas y rotación específica y corroborada con los datos existentes en la literatura científica.

Laurequinona (**1**) se obtuvo como un aceite amarillo; $[\alpha]^{25}_D$ -28.21 (*c* 0.12, CH₂Cl₂) HRESIMS *m/z* 229.1231 [M-H]⁻ (calc. C₁₅H₁₇O₂, 229.1229) ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.45 (2H, m, H-12), 1.07 (2H, m, H-3), 1.18 (1H, m, H-5), 1.18 (3H, s, H-15), 1.32 (3H, s, H-14), 1.66 (1H, d, *J*= 12.4, 8.1 Hz, H-4), 1.94 (1H, ddt, *J*= 15.7, 7.8, 4.1 Hz, H-4), 2.02 (3H, d, *J*= 1.6 Hz, H-13), 2.05 (1H, dd, *J*= 13.4, 8.2 Hz, H-5), 6.51 (1H, t, *J*= 1.6 Hz, H-11), 6.87 (1H, s, H-8); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 15.0 (C-12), 15.6 (C-13), 17.8 (C-15), 22.9 (C-14), 23.5 (C-3), 25.2 (C-4), 28.7 (C-2), 35.3 (C-5), 48.2 (C-1), 131.7 (C-8), 135.0 (C-11), 144.2 (C-9), 154.2 (C-6), 188.6 (C-7), 189.2 (C-10).

Laurinterol (**2**) se obtuvo como un cristal traslucido; $[\alpha]^{25}_D$ +17 (*c* 0.15, CH₂Cl₂); HRESIMS *m/z* 293.0531 [M-H]⁻ (calc. C₁₅H₁₈O⁷⁹Br, 293.0541), 295.0518 [M-H]⁻ (calc. C₁₅H₁₈O⁸¹Br, 295.0521) ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.55 (1H, dd, *J*= 7.9, 4.8 Hz, H-12), 0.58 (1H, t, *J*= 4.6 Hz, H-12), 1.15 (1H, dt, *J*= 8.1, 4.3 Hz, H-3), 1.28 (1H, m, H-5), 1.32 (3H, s, H-13), 1.41 (3H, s, H-14), 1.66 (1H, dd, *J*= 12.3, 8.0 Hz, H-4), 1.95 (1H, tdd, *J*= 12.3, 8.1, 4.4 Hz, H-4), 2.09 (1H, dd, *J*= 13.2, 8.1 Hz, H-5), 2.29 (3H, s, H-15), 5.26 (1H, br, s, 7-OH), 6.61 (1H, s, H-8), 7.61 (1H, s, H-11); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 16.2 (C-12), 18.6 (C-13), 22.2 (C-14), 23.5 (C-15), 24.4 (C-3), 25.3 (C-4), 29.6 (C-2), 35.9 (C-5), 114.9 (C-10), 118.8 (C-8), 132.3 (C-11), 134.0 (C-6), 135.9 (C-9), 153.3 (C-7).

Ejemplo 2. Evaluación de actividad de laurequinona como fármaco frente a *Leishmania spp.*

La gráfica de la figura 2 representa la concentración de laurequinona (**1**) (eje x) frente a la fluorescencia emitida por alamarBlue (eje y) tras haber sido incubado durante 72 horas frente a promastigotes de *L. amazonensis*. La fluorescencia aumentó con la actividad metabólica de los parásitos y, por consiguiente, con el número de parásitos

vivos. La CI_{50} , es decir, la concentración a la que laurequinona (1) inhibe al 50 % de los parásitos fue de $0,43 \pm 0,04 \mu\text{g/mL}$ ($1,87 \pm 0,1 \text{ nM}$). Cuanto menor es el valor de CI_{50} , menos cantidad de compuesto hace falta para eliminar al parásito. En el caso del fármaco de referencia Miltefosina, el valor de CI_{50} fue de $2,64 \pm 0,10 \mu\text{g/mL}$. Por lo tanto.

5 la laurequinona presento un mejor valor de CI_{50} que la Miltefosina.

Los valores de la citotoxicidad que induce laurequinona (1) en células de ratón se muestran en la figura 3. En dicha figura se representa la concentración de laurequinona (1) (eje x) frente a la fluorescencia emitida por alamarBlue (eje y), tras haber sido incubado durante 24 horas frente a macrófagos de ratón. La CC_{50} , es decir, la

10 concentración a la que el compuesto mata al 50% de los macrófagos es de $9,69 \pm 0,3 \mu\text{g/mL}$ ($42,1 \pm 1,3 \text{ nM}$). En el caso del fármaco de referencia Miltefosina, el valor de CC_{50} fue de $29,42 \pm 1,25 \mu\text{g/mL}$. La relación entre la CC_{50} y la CI_{50} se denomina índice de selectividad (IS). A mayor índice, mayor selectividad frente al parásito. Los datos indican que el IS de laurequinona está en torno a 22 frente al valor del fármaco de referencia,

15 Miltefosina, que mostró un índice equivalente de 11. Por lo que la laurequinona resultó ser más selectivo que el fármaco de referencia, Miltefosina.

Por tanto, la laurequinona (1), teniendo un CI_{50} $0,43 \pm 0,04 \mu\text{g/mL}$ frente a promastigotes de *L. amazonensis*, y un IS de 22, satisface todos los criterios establecidos para ser considerado un hit antileishmania, y mejora los valores del fármaco de referencia.

20

Ejemplo 3. Proceso sintético de obtención de laurequinona a partir de laurinterol

En otra realización de la invención el compuesto de interés, laurequinona (1), se obtiene mediante un proceso de oxidación a partir de laurinterol (2), como se describe a continuación.

25

A una disolución de 50.0 mg (0.17 mmol) de laurinterol (2) en ácido acético al 80 %, se añadieron unas gotas de una disolución al 10% de trióxido de cromo en ácido acético. La reacción se mantiene en agitación a 4 °C durante 2 horas. Transcurrido ese tiempo, el producto de reacción se extrae con diclorometano tras la adición de agua. Se obtuvo

30 laurequinona (1) mediante purificación mediante el uso de columna de sílica gel, eluyente *n*-Hex:AcOEt (99:1). Sus datos espectroscópicos y espectrométricos coinciden con los del producto laurequinona. El rendimiento global de la reacción fue de un 48%.

Asimismo, los estudios de actividad anti-*Leishmania* del compuesto laurequinona (1) obtenido mediante el proceso de síntesis son reproducibles con los del compuesto aislado de la fuente natural.

REIVINDICACIONES

1. Laurequinona para su uso como medicamento.
2. Laurequinona para su uso como medicamento humano o veterinario.
- 5 3. Laurequinona para su uso en el tratamiento de leishmaniasis.
4. Laurequinona según la reivindicación 3, donde leishmaniasis es causada por *Leishmania spp.*
5. Composición farmacéutica que comprende laurequinona y al menos un excipiente farmacéutico aceptable.
- 10 6. Composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación anterior en forma sólida, líquida o gel.
7. Composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación anterior, donde la composición es en forma sólida es en forma de comprimido, capsula, gránulos, píldoras o liofilizado
- 15 8. Método para la preparación de laurequinona donde dicho método comprende por lo menos las etapas:
 - i) mezclar laurinterol en un ácido orgánico,
 - 20 ii) añadir trióxido de cromo a la mezcla anterior en un rango concentración desde 5% hasta 20% en p/v; seguido de agitación en un rango de temperatura desde 0-15°C, preferiblemente entre 2-10°C, para obtener laurequinona;
 - 25 iii) aislar la laurequinona obtenida en la etapa anterior mediante un método seleccionado de la lista que consiste en extracción con un disolvente orgánico, cromatografía, filtración, decantación, evaporación, destilación, centrifugación o cristalización;
 - iv) opcionalmente purificación del producto obtenido en la etapa anterior mediante un proceso seleccionado de la lista que consiste en cromatografía, filtración, decantación, evaporación, destilación, centrifugación o cristalización.
- 30 9. Método para la preparación de laurequinona de acuerdo a la reivindicación 8, donde el ácido orgánico de la etapa i) es seleccionado de la lista que consiste en ácido acético, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido butírico.
- 35 10. Método para la preparación de laurequinona de acuerdo a la reivindicación 8, donde preferiblemente el trióxido de cromo de la etapa ii) se encuentra la concentración de trióxido de cromo es desde 8% hasta 15% en p/v;

11. Método para la preparación de laurequinona de acuerdo a la reivindicación 8, donde preferiblemente el disolvente orgánico de la etapa iii) es seleccionado de la lista que consiste en diclorometano, hexano, acetato de etilo, cloroformo, éter o acetona; preferiblemente el disolvente orgánico se selecciona de diclorometano y acetato de etilo.

5

Figura 1

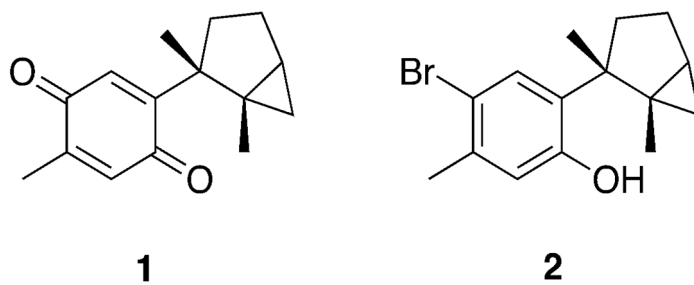


Figura 2

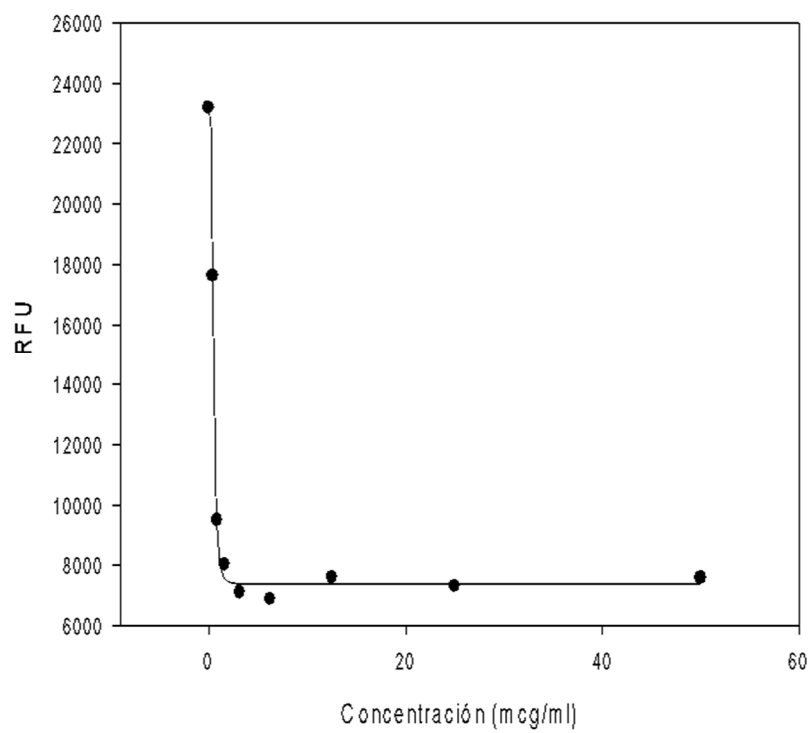


Figura 3

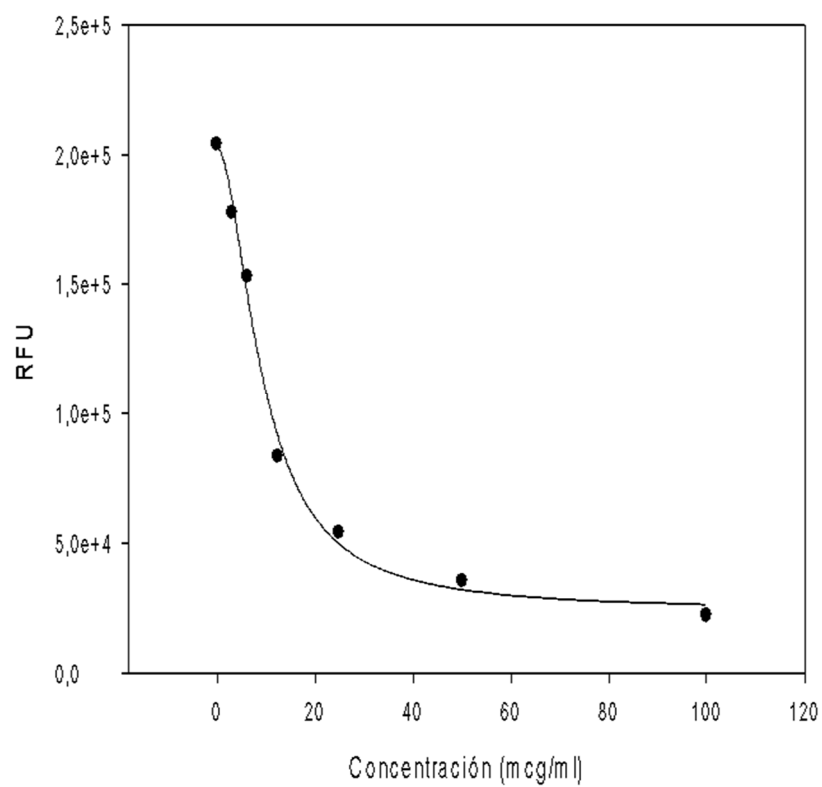
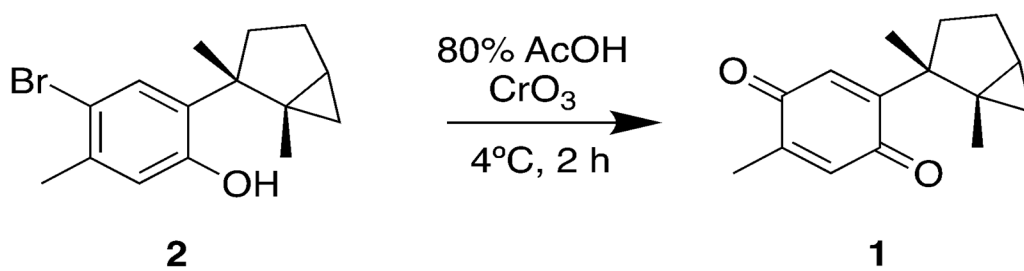


Figura 4





OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 202230582

②② Fecha de presentación de la solicitud: 28.06.2022

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. cl.: **A61K31/122** (2006.01)
A61P33/02 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	LIANG Y et al. Laurane-, cyclolaurane-, and cuparane-type sesquiterpenes from the marine red alga <i>Laurencia okamurai</i> . Natural Product Communications 20140301 Natural Product Incorporation usa., 01/03/2014, Vol. 9, Páginas 323 - 324, ISSN 1934-578X (print) ISSN 1555-9475 (electronic), <DOI: doi:10.1177/1934578x1400900310 pubmed:24689206>. Todo el documento, en especial página 323, figura 1, compuesto 5); página 324.	1-11
A	TAKAHASHI, HIRONOBU. Total, synthesis of (-)-Laurequinone. Chemistry Letters, 1998, Vol. 6, Páginas 485-486, ISSN: 0366-7022, <DOI: 10.1246/cl.1998.485>. todo el documento	1-11
A	SHIZURI Y et al. LAUREQUINONE A CYCLOLAURANE SESQUITERPENE FROM THE RED ALGA <i>Laurencia nidifica</i> . Phytochemistry (Oxford) 1984. , 30/11/1983, Vol. 23, Páginas 2672-2673, ISSN 0031-9422. todo el documento.	1-11
A	FREILE-PELEGRIN Y et al. Antileishmanial properties of tropical marine algae extracts. Fitoterapia JUL 2008, 30/06/2008, Vol. 79, Páginas 374-377, ISSN 0367-326X, <DOI: doi:10.1016/j.fitote.2008.02.006>. todo el documento	1-11
A	DA SILVA MACHADO FERNANDA LACERDA et al. Antileishmanial Sesquiterpenes from the Brazilian Red Alga <i>Laurencia dendroidea</i> . Planta Medica MAY 2011, 30/04/2011, Vol. 77, Páginas 733-735, ISSN 0032-0943(print) ISSN 1439-0221(electronic), <DOI: doi:10.1055/s-0030-1250526>. todo el documento	1-11

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
28.03.2023

Examinador
E. Albarrán Gómez

Página
1/2

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

A61K, A61P

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

REGISTRY, HCAPLUS, WPI, EPODOC, INVENES, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, NPL