

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
31 de mayo de 2012 (31.05.2012)

WIPO | PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2012/069680 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07D 307/26 (2006.01) C07D 207/20 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2011/070762

(22) Fecha de presentación internacional:
7 de noviembre de 2011 (07.11.2011)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P201031743
26 de noviembre de 2010 (26.11.2010) ES

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US):
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (CSIC) [ES/ES]; Serrano, 117, E-28006 Madrid (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): **DELGADO MARTÍN, Julio** [ES/ES]; Instituto de Investigaciones Químicas, Américo Vespucio, s/n, Isla de la Cartuja, E-41092 Sevilla (ES). **NOHEDA MARÍN, Pedro** [ES/ES]; Instituto de Química Orgánica General, Juan de la Cierva, 3, E-28006 Madrid (ES). **PÉREZ AFONSO, Ricardo** [ES/ES]; Instituto de Investigaciones Químicas, Américo Vespucio, s/n, Isla de la Cartuja, E-41092 Sevilla (ES). **CANDENAS DE LUJÁN, M^a Luz** [ES/ES]; Instituto de Investigaciones Químicas, Américo Vespucio, s/n, Isla de la Cartuja, E-41092 Sevilla (ES). **PINTO PÉREZ, Francisco M^a** [ES/ES]; Instituto de Investigaciones Químicas, Américo Vespucio, s/n, Isla de la Cartuja, E-41092 Sevilla (ES). **JIMENO HERRANZ, M^a Luisa** [ES/ES]; Centro de Química Orgánica Lora Tamayo, Juan de la Cierva, 3, E-28006 Madrid (ES). **FORT AGUERRONDE, Diego** [UY/ES]; Instituto de Investigaciones Químicas, Américo Vespucio, s/n, Isla de la Cartuja, E-41092 Sevilla (ES). **PÉREZ HERNÁNDEZ, Natalia** [ES/ES]; Instituto de Investigaciones Químicas, Américo Vespucio, s/n, Isla de la Cartuja, E-41092 Sevilla

(ES). **BLANCO ANIA, Daniel** [ES/ES]; Instituto de Química Orgánica General, Juan de la Cierva, 3, E-28006 Madrid (ES). **HERRERO RUIZ, David** [ES/ES]; Instituto de Química Orgánica General, Juan de la Cierva, 3, E-28006 Madrid (ES). **GALLARDO CASTRO, Manuel David** [ES/ES]; Instituto de Investigaciones Químicas, Américo Vespucio, s/n, Isla de la Cartuja, E-41092 Sevilla (ES).

(74) Mandatario: **UNGRIA LÓPEZ, Javier**; Avenida Ramón y Cajal, 78, E-28043 Madrid (ES).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

- con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))
- antes de la expiración del plazo para modificar las reivindicaciones y para ser republicada si se reciben modificaciones (Regla 48.2(h))

(54) Title: METHOD FOR SYNTHESISING INTERMEDIATES OF CRAMBESCIDINS AND CIMIPRONIDINE, AND DERIVATIVES THEREOF

(54) Título: PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE INTERMEDIOS DE CRAMBESCIDINAS DE CIMIPRONIDINA Y DE SUS DERIVADOS

(57) Abstract: The present invention relates to a new method for synthesising intermediates of crambescidins and cimipronidine, besides possible derivatives of same. The present invention further relates to reaction intermediates for the synthesis of crambescidins, cimipronidine or any of the derivatives thereof.

(57) Resumen: La presente invención se refiere a un procedimiento nuevo de síntesis de intermedios de crambescidinas y de la cimipronidina, además de los posibles derivados de la misma. Además la presente invención se refiere a unos intermedios de reacción para la síntesis de las crambescidinas y de la cimipronidina o de cualquiera de sus derivados.



WO 2012/069680 A1

**PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE INTERMEDIOS DE CRAMBESCIDINAS,
DE CIMIPRONIDINA Y DE SUS DERIVADOS.**

- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento nuevo de síntesis de intermedios de crambescidinas y de la cimipronidina, además de los posibles derivados de la misma.

Además la presente invención se refiere a unos intermedios de reacción para la
10 síntesis de las crambescidinas y de la cimipronidina o de cualquiera de sus derivados.

ESTADO DE LA TÉCNICA

- 15 La familia de las crambescidinas presenta un gran número de alcaloides que se caracterizan por presentar un ion guanidinio pentacíclico en su estructura. Esta familia de alcaloides posee una gran importancia debido a que muchos de sus miembros presentan notables propiedades biológicas, tales como actividades anticancerígena, antifúngica, antivírica y bloqueadora de canales de Ca^{2+} .

20 La cimipronidina es un producto natural guanidínico que en la actualidad se puede considerar el producto natural que presenta el núcleo básico de las crambescidinas. El extracto butanólico de la planta *Cimicifuga racemosa* (compuesto por cimipronidina; ácidos cimicifúgicos A, B y F; ácido fukínólico,
25 ácido ferúlico y ácido isoferúlico) ha mostrado afinidad por el receptor 5-HT₇ (*J. Nat. Prod.* **2005**, 68, 1266–1270).

Los antagonistas de los canales de calcio son medicamentos usados en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares como angina, arritmias (ritmos
30 irregulares) e hipertensión. El calcio es necesario para la contracción de las células del músculo liso, del músculo esquelético y del músculo cardíaco. En el caso del músculo cardíaco, la contracción se produce por la alteración del

movimiento del calcio a través de los canales en las células cardíacas. Los antagonistas de los canales de calcio ayudan a suprimir irregularidades en el ritmo cardíaco.

- 5 El calcio es importante también para los vasos sanguíneos, ayudando al control de la presión arterial. Los antagonistas de los canales de calcio provocan la relajación de la musculatura lisa arterial, siendo usados en el tratamiento de la hipertensión. El verapamilo, el nifedipina y el diltiazem son antagonistas de los canales de calcio con similares, aunque no idénticos, sitios de acción. Como el
- 10 músculo cardíaco depende de la entrada de calcio a sus células para funcionar adecuadamente, los antagonistas de los canales de calcio pueden afectar al funcionamiento normal del corazón. Efectos colaterales peligrosos incluyen supresión de la función cardíaca, llevando a insuficiencia cardíaca congestiva, frecuencias cardíacas bajas y disminución de la tensión arterial.

15

Debido a lo anterior, se hace necesario el poder obtener nuevos compuestos que ejerzan un papel antagonista sobre los canales de calcio y que no tengan efectos negativos sobre el funcionamiento del corazón.

- 20 Los océanos y los mares son una fuente de un extenso grupo de productos naturales con estructura única, que son principalmente acumulados en invertebrados como las esponjas y los moluscos (Burkhard et al. *Drug. Dis.Today* **2003**, 8(2), 536–544). Varios de estos compuestos muestran una pronunciada actividad farmacológica y son candidatos interesantes para
- 25 nuevos medicamentos en varias áreas de tratamiento (Newman et al. *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 1022–1037). Las esponjas han provisto más productos naturales que cualquier otro organismo, debido en parte a su propensión a producir metabolitos bioactivos (Faulkner et al. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, 19, 1–48).
- 30 Por lo tanto existe la necesidad de obtener nuevos compuestos capaces de modular los canales de calcio (VDCC), los cuales puedan ser útiles en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

En este mismo sentido unos productos naturales que se postulan como antagonistas de los canales de calcio son las crambescidinas, procedentes principalmente de la esponja *Crambe crambe*. Dentro de este tipo de productos naturales está la crambescidina 800, conocida por su efecto protector frente al estrés oxidativo en células neuronales (*J. Nat. Med.* **2007**, 61(3), 288–295), como agente antimalárico (*J. Antibiot.* **2006**, 59(9), 583–590) o al igual que la crambescidina 816, como modulador de los canales de calcio (*J. Nat. Prod.* **1993**, 56(7), 1007–1015). Sin embargo la extracción de este tipo de productos naturales supone llevar a cabo procedimientos complicados, mediante los cuales no se llegan a obtener grandes rendimientos y en la mayoría de los casos el poder purificar el extracto de dicha esponja se hace complicado. La obtención de las crambescidinas de fuentes naturales por extracción y purificación es un proceso arduo y largo debido a la complejidad estructural de estos alcaloides y a la mezcla de compuestos similares (p.ej. otras crambescidinas, crambescinas, crambidina y ptilomicalina A) que suelen presentar las esponjas y estrellas de mar que las contienen. Las principales características estructurales que presentan las crambescidinas son grupos polares (un catión guanidinio, alcoholes y aminas) y, a la vez, una cadena hidrocarbonada apolar larga.

20

A pesar de que este tipo de compuestos se postulan como buenos inhibidores de los canales de calcio o como agentes para la elaboración de medicamentos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, o neurodegenerativas o en el tratamiento de tumores, presentan la limitación de que su extracción del medio natural es escasa. Por lo tanto es necesario el poder desarrollar nuevos procedimientos de síntesis química mediante los cuales se puedan obtener dichas crambescidinas.

25

Dada la escasez natural de las crambescidinas, la única forma de obtener cantidades sustanciales de estos compuestos es mediante síntesis química. La síntesis de algunos miembros de la familia de las crambescidinas se ha llevado a cabo por los siguientes cinco grupos de investigación:

30

- Snider (*J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 549–557).
- Murphy (*Tetrahedron* **1996**, 52, 8315–8332; *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 251–254; *Tetrahedron* **2007**, 63, 11771–11780).

5 El principal problema de los dos métodos anteriores de síntesis es la diastereoselección inexistente de la adición de guanidina (o su precursor) en la formación de la pirrolidina, con la consecuente pérdida de al menos el 50% del sustrato de cadena carbonada acíclica en las últimas etapas de síntesis. Otro inconveniente que presenta este método es la inaccesibilidad de los miembros
10 de la familia de las crambescidinas que presentan un hidroxilo en la posición 13 (como las crambescidinas 673, 687, 816, 830, 834 y 844). Además, el método de síntesis del grupo del Dr. Murphy carece de la cadena carbonada lateral que da lugar a los miembros de mayor peso molecular de la familia de las crambescidinas, como las crambescidinas 800 y 816.

15

- Nagasawa (*Org. Lett.* **2002**, 4, 177–180; *Chem. Record* **2003**, 3, 201–211; *YakugakuZasshi* **2003**, 123, 387–398).

Con este método de síntesis no se pueden sintetizar los miembros de mayor
20 peso molecular de la familia de las crambescidinas por carecer de la cadena lateral. Este método tampoco permite la síntesis de los miembros hidroxilados en la posición 13 (como las crambescidinas 673, 687, 816, 830, 834 y 844).

- Overman (*J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2657–2658; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6944–6945; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4893–4903; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4904–4914; WO 01/00626; US 2003/0176697; WO 2004/028452; *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 14, 3445–3449; US 2005/0239804; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3380–3390; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15652–15658).

30

Con el método de síntesis desarrollado por el grupo del Dr. Overman se han sintetizado ptilomicalina A; crambescidinas 359, 431, 657 y 800; 13,14,15-

isocrambescidinas 657 y 800; ácido crambescidina y neofolitispate 2, pero no se ha podido sintetizar ningún miembro hidroxilado en la posición 13 (crambescidinas 673, 687, 816, 830, 834 y 844).

5 - Gin (*J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1802–1803).

El método de síntesis desarrollado por el grupo del Dr. Gin está orientado a la síntesis de crambidina, miembro de la familia de las crambescidinas que presenta un núcleo tetracíclico en vez del núcleo pentacíclico más común (presente en la ptilomicalina A; en las crambescidinas 359, 431, 657, 673, 687,
10 800, 816, 818, 826, 830, 834 y 844; en el ácido crambescidina, en los neofolitispates 1–3 y en las isocrambescidinas 657 y 800). El problema que presenta este método es que no es posible sintetizar otros miembros de la familia por ciclación de la crambidina (*J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15652–15658).

15

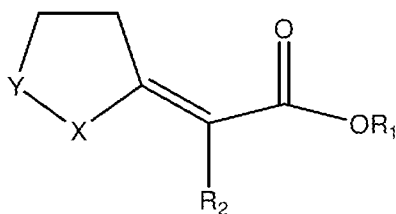
Por lo tanto, debido a todos los problemas enunciados anteriormente, se hace necesario desarrollar un procedimiento de síntesis mediante el cual se obtengan buenos rendimientos de las crambescidinas y que además implique el uso reacciones con reactivos comerciales baratos.

20

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

A tenor de todo lo anteriormente expuesto, la presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de síntesis de intermedios de crambescidinas y de la
25 cimipronidina, incluyendo los derivados de la misma, que supone una mejora frente a las metodologías ya conocidas.

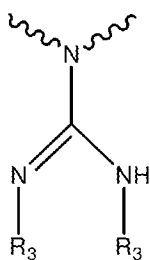
Por lo tanto un primer aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I):



(I)

5 donde

X se selecciona entre un átomo de N u O, un grupo -N-R₃ o un grupo de fórmula general (II):

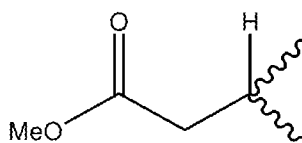


10

(II)

Y se selecciona entre un grupo -CO-, un grupo -CH₂- o un compuesto de fórmula (III):

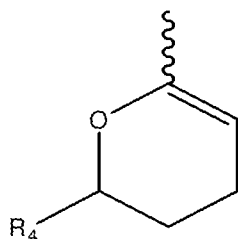
15



(III)

R₁ se selecciona es grupo alquilo C₁-C₄.

20 R₂ se selecciona entre un grupo alquilo C₁-C₃, H o un compuesto de fórmula general (IV):



(IV)

- R_3 se selecciona entre un grupo protector de aminas o amidas, (tal cual se describe en *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed.; Wuts, P. G. M.; Greene, T. W.; John Wiley & Sons: Hoboken, New Jersey, 2007 cuyo contenido se incorpora aquí por referencia), o un grupo $-\text{COOR}_5$, PhCH_2- , 4-MeOC₆H₄CH₂-, 4-MeOC₆H₄-, 4-MeC₆H₄SO₂-, CH₃CO-, CF₃CO-, PhCO-, -Si(R₆)₃ o -OR₇;
- R_4 se selecciona entre H o un grupo alquilo C₁-C₃, -CH₂OH, un grupo alquenoilo C₂-C₇, un grupo -CF₃ o un grupo arilo sustituido o sin sustituir;
- R_5 es un grupo hidrocarbilo saturado o insaturado seleccionado entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, alilo, bencilo, 4-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo, un grupo 2,2,2-tricloroetilo o un grupo 2-(trimetilsilil)etilo;
- R_6 se selecciona entre metilo, etilo, isopropilo, *terc*-butilo o fenilo.
- R_7 se selecciona entre H, PhCH_2- , 4-MeOC₆H₄CH₂- o -CO₂R₅.
- ~~~~~ representa los puntos de unión.

o cualquiera de sus sales, isómeros o solvatos.

20

Según una realización preferida X se selecciona entre un átomo de N u -O-.

Según otra realización preferida X es un grupo -NR₃.

Según otra realización preferida X es un compuesto de fórmula general (II).

25

Según una realización preferida, Y es un grupo -CO-.

Según otra realización preferida, Y es -CH₂-.

Según otra realización preferida, Y es un compuesto de fórmula (III).

Según una realización preferida, R_1 es un grupo alquilo C_1 - C_2 .

Según otra realización preferida, R_1 es un metilo.

Según otra realización preferida, R_1 es un etilo.

- 5 Según una realización preferida, R_2 es un compuesto de fórmula general (IV).
Según otra realización preferida, R_2 es H.

Según una realización preferida, R_3 es un grupo protector de aminas o amidas.

Según otra realización preferida, R_3 se selecciona entre un grupo $-COOR_5$,

- 10 $PhCH_2-$, $4-MeOC_6H_4CH_2-$, $4-MeOC_6H_4-$, $4-MeC_6H_4SO_2-$, CH_3CO- , CF_3CO- ,
 $PhCO-$, $-Si(R_6)_3$ o $-OR_7$.

Según otra realización preferida, R_3 es un grupo $-COOR_5$.

Según una realización preferida, R_4 se selecciona entre un grupo metilo o H.

- 15 Según otra realización preferida, R_4 es un grupo metilo.
Según otra realización preferida, R_4 es H.

Según una realización preferida, R_5 es un grupo hidrocarbilo saturado o insaturado seleccionado entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo,

- 20 *tert*-butilo, alilo, bencilo, 4-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo, un grupo 2,2,2-tricloroetilo o un grupo 2-(trimetilsilil)etilo. De manera preferida, R_5 es *tert*-butilo.

Según una realización preferida:

- 25 - X es un átomo de N u $-O-$.
- Y es un grupo $-CO-$.
- R_1 es un grupo alquilo C_1 - C_2 .
- R_2 es un compuesto de fórmula general (IV).
- R_4 se selecciona entre H o metilo.

30

Según otra realización preferida:

- X es un átomo de N u $-O-$.

- Y es un grupo -CO-.
- R₁ es un metilo.
- R₂ es un compuesto de fórmula general (IV).
- R₄ es H.

5

Según otra realización preferida:

- X es un átomo de N u -O-.
- Y es un grupo -CO-.
- R₁ es un metilo.

- 10
- R₂ es un compuesto de fórmula general (IV).
 - R₄ es metilo.

Según otra realización preferida:

- X es un átomo de N u -O-.

- 15
- Y es un grupo -CO-.
 - R₁ es un etilo.
 - R₂ es un compuesto de fórmula general (IV).
 - R₄ es metilo.

20

Según otra realización preferida:

- X es un átomo de N u -O-.
- Y es un grupo -CO-.
- R₁ es un etilo.
- R₂ es un compuesto de fórmula general (IV).

- 25
- R₄ es H.

Según una realización preferida:

- X es un compuesto de fórmula general (II):
- Y es un compuesto de fórmula (III):

- 30
- R₁ es un grupo alquilo C₁-C₂.
 - R₂ es H.
 - R₃ es un grupo éster -COOR₅.

- R₅ se selecciona entre butilo, isobutilo o *terc*-butilo.

Según otra realización preferida:

- X es un compuesto de fórmula general (II):
- 5 - Y es un compuesto de fórmula (III):
- R₁ es un metilo.
- R₂ es H.
- R₃ es un grupo éster –COOR₅.
- R₅ es *terc*-butilo.

10

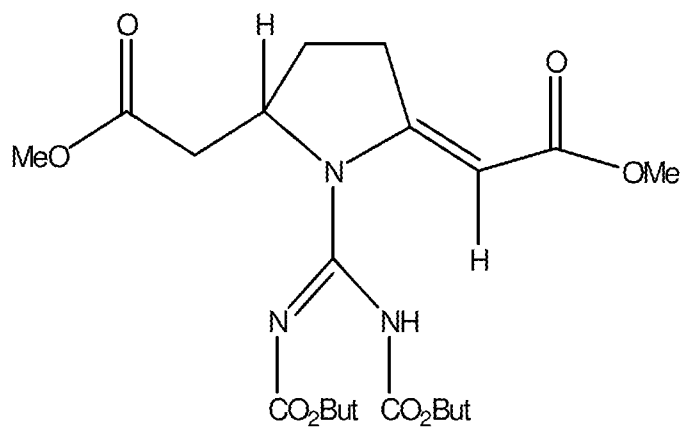
Según otra realización preferida:

- X es un compuesto de fórmula general (II):
- Y es un compuesto de fórmula (III):
- R₁ es un etilo.
- 15 - R₂ es H.
- R₃ es un grupo éster –COOR₅.
- R₅ es *terc*-butilo.

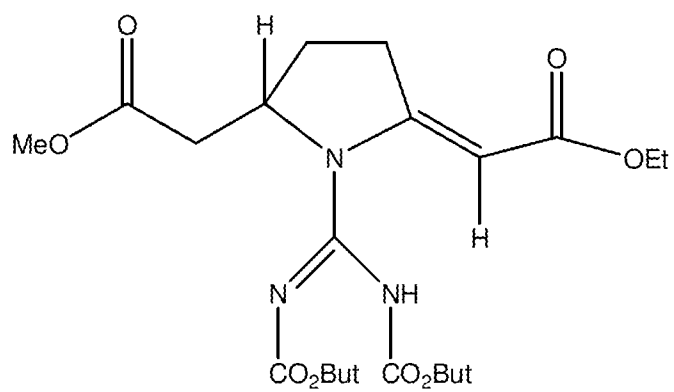
Según una realización preferida:

- 20 - X es un compuesto de fórmula general (II):
- Y es –CH₂–:
- R₁ es un metilo.
- R₂ es H.
- R₃ es un grupo éster –COOR₅.
- 25 - R₅ es *terc*-butilo.

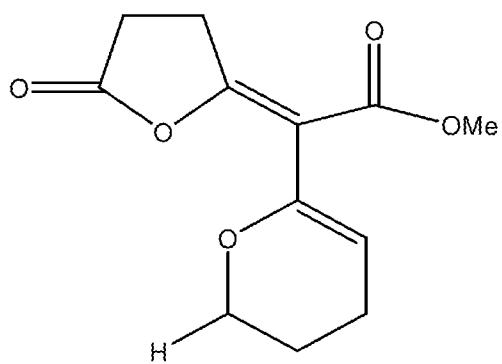
Según una realización preferida el compuesto de fórmula general (I) se selecciona de la siguiente lista:

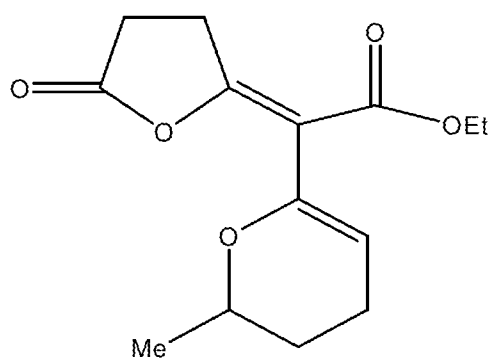
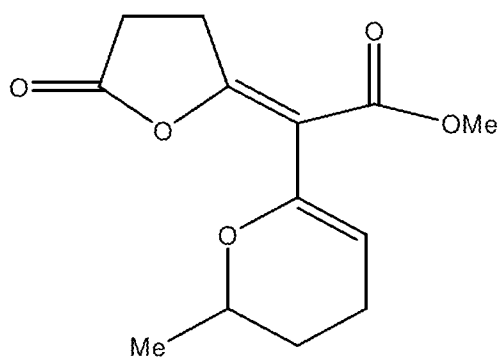


5

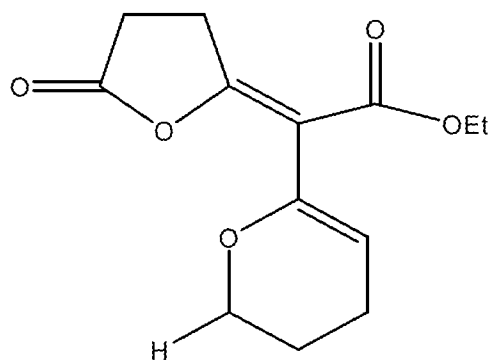


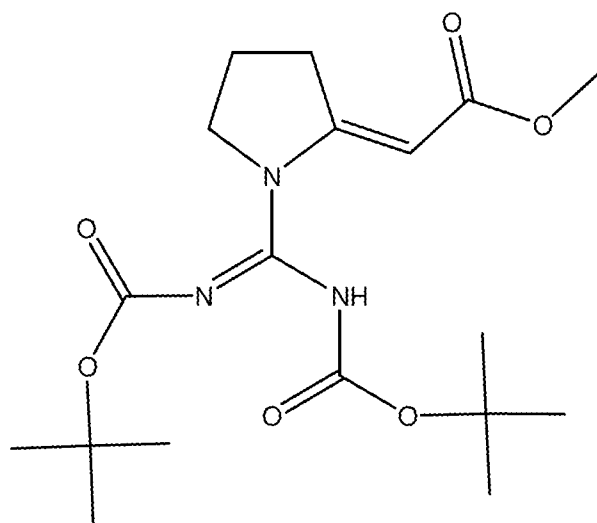
10





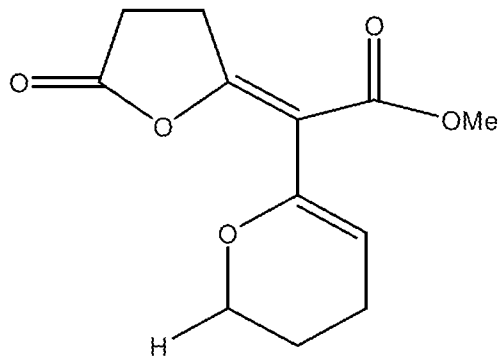
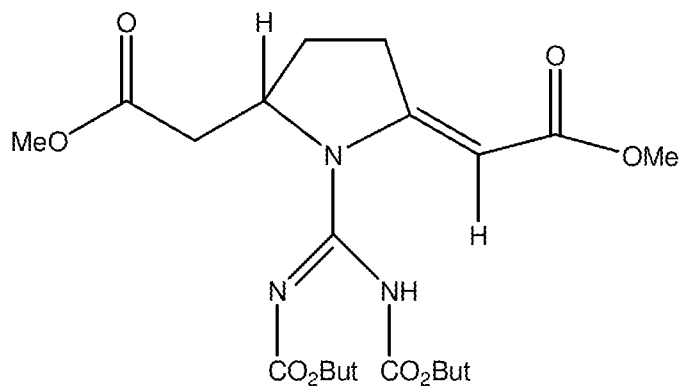
5

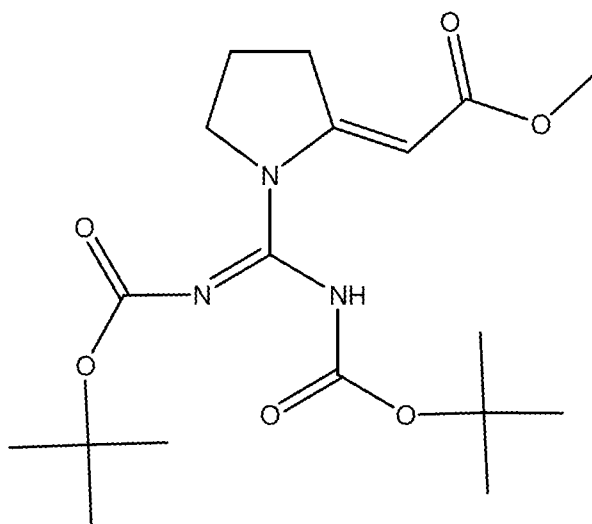
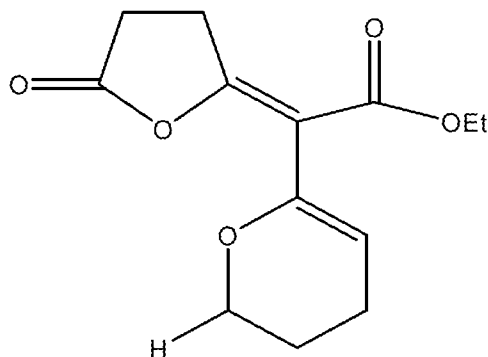




o cualquiera de sus sales, isómeros o solvatos.

- 5 Preferiblemente, el compuesto de fórmula general (I) se selecciona de la siguiente lista:



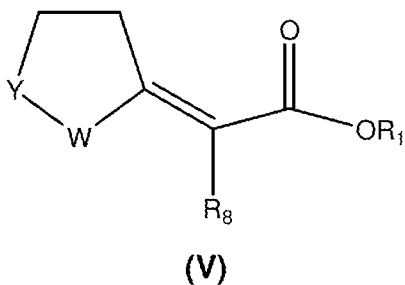


5

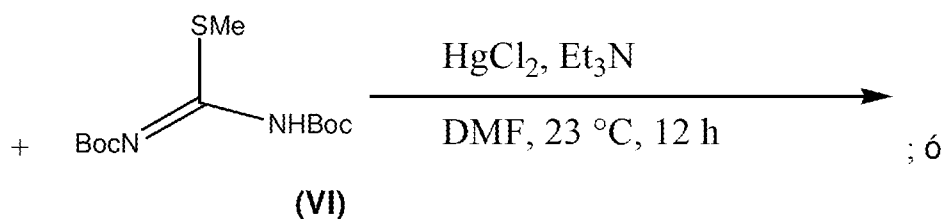
o cualquiera de sus sales, isómeros o solvatos.

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere al uso del compuesto
10 de fórmula general (I) como intermedio de reacción para la síntesis de
crambescidinas, de la cimipronidina o de cualquiera de sus derivados.

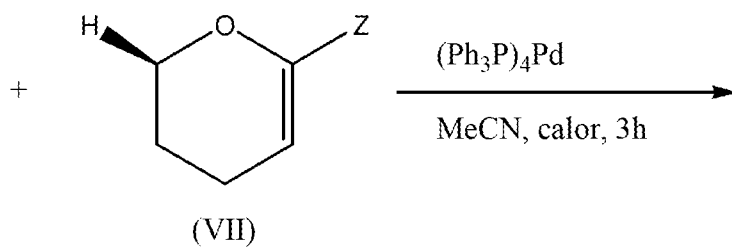
Un tercer aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de
síntesis de un compuesto de fórmula general (I) como intermedio de la síntesis
15 de crambescidinas o de cimipronidina o de cualquiera de sus derivados que
comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (V) con un
compuesto de fórmula (VI) o un compuesto de fórmula general (VII):



5



10



donde

15

R_1 e Y se definen igual que anteriormente.

R_8 se selecciona entre H o cualquier halógeno.

Boc es *tert*-butoxicarbonilo.

W se selecciona entre $-NH$, un grupo NR_3 , u $-O-$.

20

R_3 se define como anteriormente.

Z se selecciona entre un grupo H cuando se lleva a cabo una reacción de Heck,, $SnBu_3$ cuando se lleva a cabo una reacción de acoplamiento de Stille, MgG cuando se lleva a cabo una reacción de acoplamiento de Kumada, $B(R_9)_2$

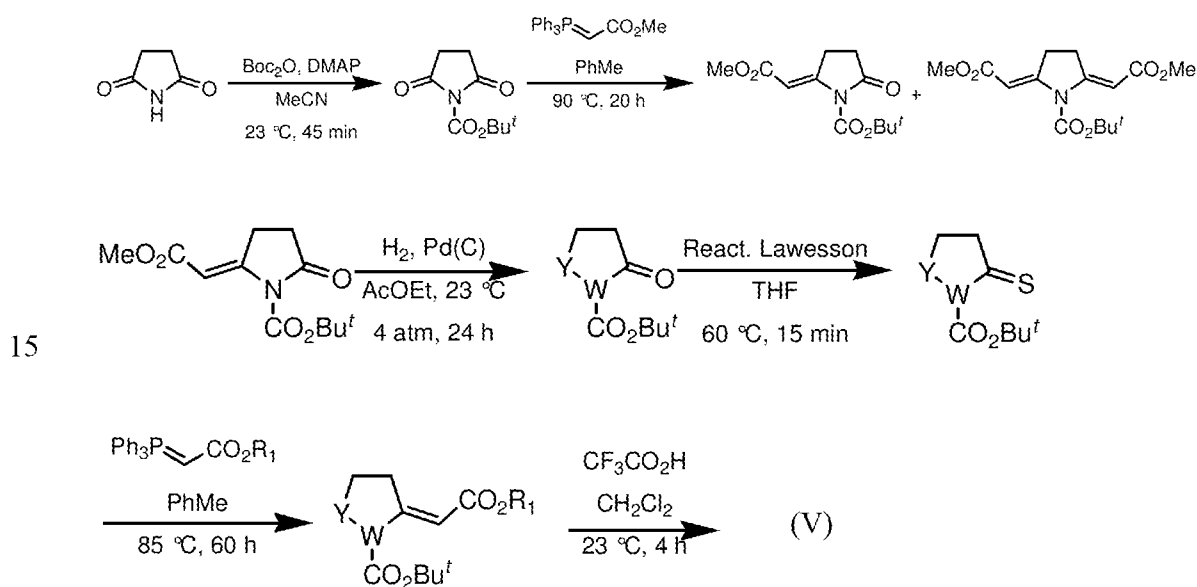
cuando se lleva a cabo una reacción de acoplamiento de Suzuki, $\text{Si}(\text{R}_{10})_3$
 cuando se lleva a cabo una reacción de acoplamiento de Hiyama o ZnG
 cuando se lleva a cabo una reacción de acoplamiento de Negishi.

$\text{B}(\text{R}_9)_2$ se selecciona entre $-\text{BF}_3\text{K}$, 9-BBN, $-\text{B}(\text{OH})_2$, $-\text{B}(\text{OMe})_2$, $-\text{B}(\text{OEt})_2$, *o*-
 5 $\text{C}_6\text{H}_4(\text{O})_2\text{B}-$ o $(\text{Me}_2\text{C}-\text{O})_2\text{B}-$

R_{10} se selecciona entre $-\text{F}$, $-\text{OMe}$, $-\text{OEt}$, $-\text{Me}$ o $-\text{CH}_2\text{Ph}$.

G se selecciona entre cualquier halógeno.

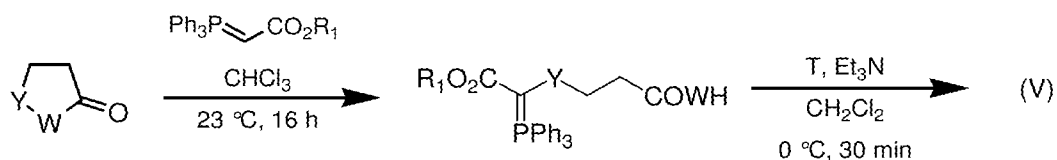
Un cuarto aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de
 10 síntesis del compuesto de fórmula general (V) que comprende el siguiente
 esquema de reacciones:



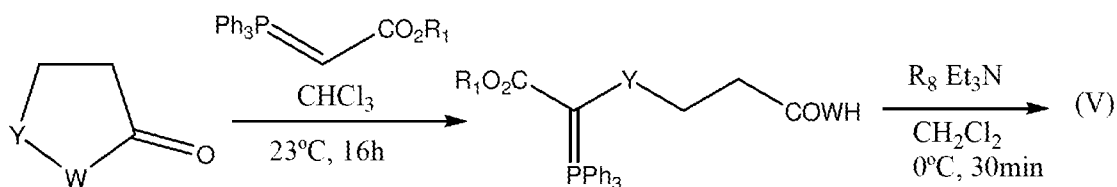
donde

20 Y, R_1 y W se definen como anteriormente.

Un quinto aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de
 síntesis del compuesto de fórmula general (V) que comprende el siguiente
 esquema de reacciones:



5



donde

10

Y, W y R_1 se definen como anteriormente.

T es cualquier reactivo halogenante, seleccionado del grupo formado por Cl_2 , Br_2 , I_2 , *N*-clorosuccinimida, *N*-bromosuccinimida o *N*-yodosuccinimida.

15 En la presente invención se entiende por grupo hidrocarbilo a un grupo univalente por eliminación de un hidrógeno de un hidrocarburo.

En la presente invención el término "alquilo" se refiere en la presente invención a cadenas alifáticas, lineales o ramificadas, que tienen de 1 a 4 o de 1 a 3
 20 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, butilo, terc-butilo etc. Los radicales alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como halógeno, hidroxilo, azida, ácido carboxílico o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de entre amino, amido, éster carboxílico, éter, tiol, acilamino o carboxamido, alcóxido, tiol, amino, acilamino,
 25 ciano, carboxilato, carboxamida, carboxiéster, arilo o heteroarilo o combinaciones de estos grupos. Cuando el grupo alquilo está sustituido, lo está preferentemente por uno o varios grupos amina, amida o éter, que a su vez

pueden estar o no sustituidos por grupos alquilo, amida, cicloalquilo o éteres y estos a su vez, pueden estar igualmente sustituidos o no.

En la presente invención el término "alquenilo" se refiere en la presente
5 invención a cadenas alifáticas, lineales o ramificadas, que tienen de 2 a 7
átomos de carbono. Los radicales alquenilo pueden estar opcionalmente
sustituidos por uno o más sustituyentes tales como halógeno, hidroxilo, azida,
ácido carboxílico o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de entre
amino, amido, éster carboxílico, éter, tiol, acilamino o carboxamido, alcóxido,
10 tiol, amino, acilamino, ciano, carboxilato, carboxamida, carboxiéster, arilo o
heteroarilo o combinaciones de estos grupos. Cuando el grupo alquenilo está
sustituido, lo está preferentemente por uno o varios grupos amina, amida o
éter, que a su vez pueden estar o no sustituidos por grupos alquilo, amida,
cicloalquilo o éteres y estos a su vez, pueden estar igualmente sustituidos o no.
15 El término cicloalquilo se refiere a un radical estable monocíclico o bicíclico de
3 a 10 miembros, que está saturado o parcialmente saturado, y que sólo
consiste en átomos de carbono e hidrógeno, tal como ciclohexilo o adamantilo.

El término arilo se refiere, en la presente invención, a anillos aromáticos
20 sencillos o múltiples, que tienen de entre 5 a 18 eslabones en los que se ha
eliminado un protón del anillo. Preferentemente el grupo arilo tiene de 5 a 7
átomos de carbono, aún más preferiblemente es un fenilo. Los grupos arilo son
por ejemplo, pero sin limitarse a fenilo, naftilo, difenilo, indenilo, fenantrilo o
antracilo. Los radicales arilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o
25 más sustituyentes.

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
30 y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y
en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos se

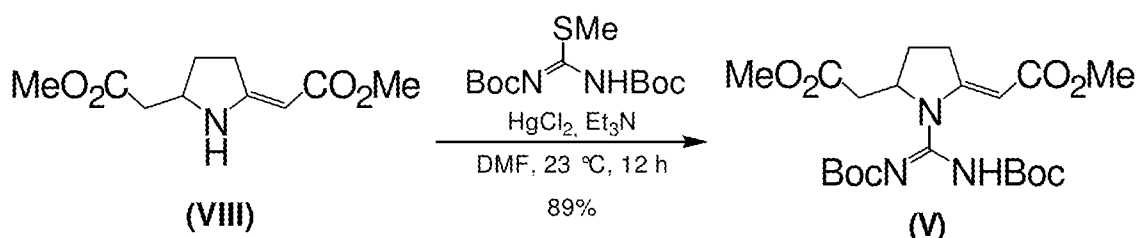
proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

EJEMPLOS

5

Ejemplo 1: Síntesis del compuesto de fórmula general (V) (2E)-[3,6-[N,N'-bis(terc-butoxicarbonil)carbamimidoil]azano]oct-2-enodioato de dimetilo

10



15 Sobre una disolución del compuesto de fórmula (VIII) (28 mg, 0.13 mmol) en DMF (3 mL) bajo atmósfera de argón se adicionaron *N,N*-bis(terc-butoxicarbonil)-*S*-metilisotiurea (42 mg, 0.14 mmol) y trietilamina (0.05 mL, 0.39 mmol, d 0.725 g/cm³). Sobre la mezcla de reacción resultante, se añadió cloruro de mercurio (39 mg, 0.143 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Transcurrido este tiempo, se eliminó el

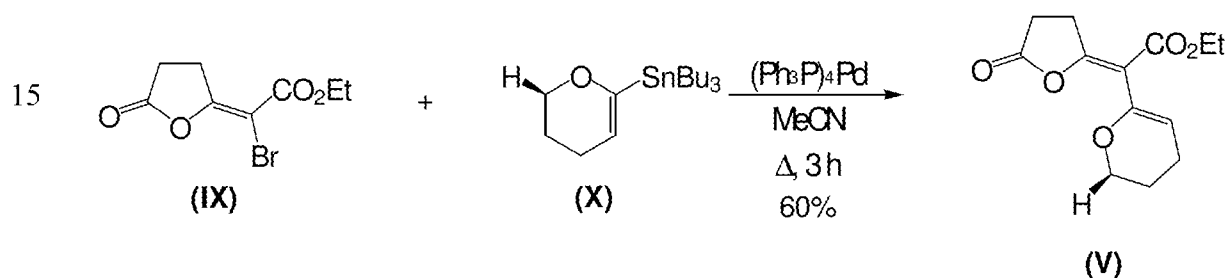
20 disolvente a presión reducida, se adicionó agua y se extrajo con Et₂O (3 × 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NH₄Cl (sat.), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se llevaron a sequedad. El residuo resultante se purificó por columna cromatográfica (hexano/AcOEt, 7:3) obteniéndose el producto (V) como un aceite incoloro (53 mg, R= 89%).

25

¹H RMN [300 MHz, δ (ppm), CDCl₃]: 9.81 (1H, s, NH), 5.60 (1H, s, H-2), 4.76–4.62 (1H, m, H-6), 3.70 (3H, s, OMe), 3.65 (3H, s, OMe), 3.43–3.28 (1H, m, H-7), 3.16–2.93 (2H, m, H-7, H-4), 2.47 (1H, dd, *J* = 15.7, 9.4 Hz, H-4), 2.21 (1H,

ddd, $J = 12.7, 12.2, 3.2$ Hz, H-5), 1.85 (1H, ddd, $J = 12.7, 7.5, 4.3$ Hz, H-5), 1.50 (18H, s, $2 \times \text{C}(\text{CH}_3)_3$). **^{13}C RMN** [75 MHz, δ (ppm), CDCl_3]: 171.3, 168.1, 158.8, 151.2, 94.9, 77.3, 60.0, 51.8, 50.8, 37.6, 29.9, 28.0, 26.5. **EM** (ESI); m/z (int. rel.): 494 ($[\text{M} + \text{K}]^+$, 25), 478 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, 59), 456 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100). **HRMS** (CI):
 5 Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_8$ $[\text{M} + \text{H}]^+ = 456.2346$; observado = 456.2347. **IR** (NaCl) ν (cm^{-1}): 2980, 1797, 1714, 1603, 1369, 1136. **AE**: Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_8$: C 55.37%, H 7.30%, N 9.23%; observado: C 55.67%, H 7.43%, N 9.19%. **Rf**: 0.28 (n -hexano/AcOEt; 7:3).

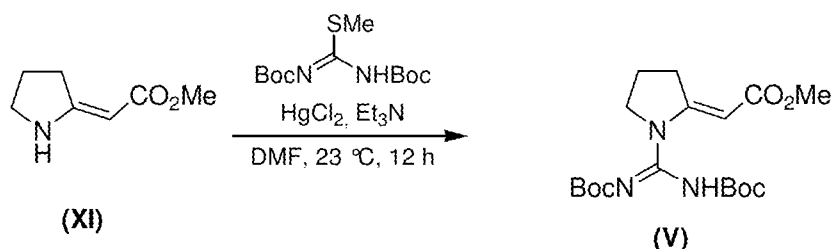
10 **Ejemplo 2: Síntesis del compuesto de fórmula general (V): (2E)-2-(3,4-dihidro-2H-piran-2-il)-6-oxo-3,6-epoxihex-2-enoato de etilo**



20 A una disolución de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10.5 mg, 0.01 mmol) en MeCN seco y desgasificado (2 mL) se adicionó el compuesto de fórmula (IX) (50 mg, 0.2 mmol) y el estannano de fórmula (X) (68 mg, 0.18 mmol). La disolución resultante se calentó a reflujo durante 3 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con Et_2O , se filtró sobre tierra de diatomeas y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se separó por columna
 25 cromatográfica (hexano/AcOEt, 7:3) obteniéndose el producto (V) (30 mg, 60%).

^1H RMN [300 MHz, δ (ppm), CDCl_3]: 4.79 (t, $J = 3.8$ Hz, 1 H, H-5'), 4.22 (q, $J = 7.1, 2$ H, OCH_2CH_3), 4.07 (t, $J = 5.1$ Hz, 2 H, H-2'), 3.39 (m, 2 H, H-4), 2.75 (2
 30 H, m, H-5), 2.15 (dt, $J = 3.9, 6.8$ Hz, 2 H, H-4'), 1.90 (dt, $J = 6.4, 12.7$ Hz, 2 H, H-3'), 0.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3). **^{13}C RMN** [75 MHz, δ (ppm), CDCl_3]: 173.6, 166.4, 163.8, 145.3, 103.2, 66.5, 60.7, 26.7, 26.3, 22.2, 20.5, 13.6.

Ejemplo 3: Síntesis del compuesto de fórmula general (V): (2E)-[3,6-[N,N'-bis(terc-butoxicarbonil)carbamimidoil]azano}hex-2-enoato de metilo (84).



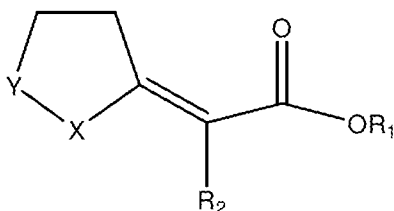
5

A una disolución del producto del compuesto de fórmula (XI) (175 mg, 1.24 mmol), *N,N'*-bis(terc-butoxicarbonil)-*S*-metilisotiurea (396 mg, 1.36 mmol) y trietilamina (0.5 mL, 3.72 mmol, d 0.725 g/cm³) en DMF seca (15 mL) bajo atmósfera de argón se adicionó cloruro de mercurio (369 mg, 1.36 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Transcurrido este tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se redisolvió en Et₂O, se lavó con NH₄Cl, se secó (MgSO₄), se filtró y se llevó a sequedad. El residuo resultante se purificó por columna cromatográfica (*n*-hexano/AcOEt, 7:3) obteniéndose el producto (V) como un sólido blanco (370 mg, 78%).

¹H RMN [500 MHz, δ (ppm), CDCl₃]: 5.81 (1H, t, *J* = 1.8 Hz, H-2), 3.81 (2H, t, *J* = 7.1 Hz, H-6), 3.64 (3H, s, OMe), 3.20 (2H, td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, H-4), 1.92 (2H, p, *J* = 7.4 Hz, H-5), 1.49 (18, s, 2 × C(CH₃)₃). **¹³C RMN** [125 MHz, δ (ppm), CDCl₃]: 168.3, 158.5, 152.0, 149.2, 95.8, 83.3, 52.3, 50.8, 32.1, 27.9, 20.9. **EM** (ESI); *m/z* (int. rel.): 406 ([M + Na]⁺, 33), 384 ([M + H]⁺, 100). **HRMS** (CI): Calculado para C₁₈H₃₀N₃O₆ [M + H]⁺ = 384.2135; observado = 384.2130. **IR** (NaCl) ν (cm⁻¹): 2979, 1751, 1706, 1653, 1596, 1392, 1283, 1137, 848. **AE**: Calculado para C₁₈H₂₉N₃O₆: C 56.38%, H 7.62%, N 10.96%; observado: C 56.90%, H 7.70%, N 11.29%. **P.F.**: 125-127 °C. **Rf**: 0.26 (*n*-hexano/AcOEt; 4:1)

REIVINDICACIONES

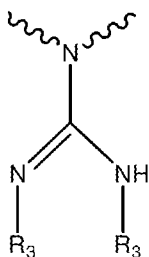
1. Un compuesto de fórmula general (I):



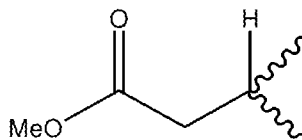
(1)

donde

10 X se selecciona entre un átomo de N u O, un grupo NR_3 , o un grupo de fórmula general (II):

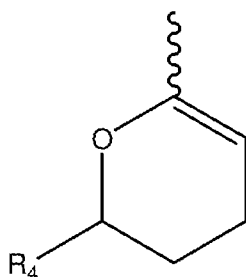


Y se selecciona entre un grupo -CO-, un grupo -CH₂- o un compuesto de
15 fórmula (III):



R₁ es grupo alquilo C₁-C₄;

R₂ se selecciona entre un grupo alquilo C₁-C₃, H o un compuesto de fórmula general (IV):



(IV)

R_3 se selecciona entre un grupo protector de aminas o amidas, un grupo -
 COOR_5 , PhCH_2 -, $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ -, $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ -, $4\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2$ -, CH_3CO -,
 5 CF_3CO -, PhCO -, $-\text{Si}(\text{R}_6)_3$ o OR_7 ;

R_4 se selecciona entre H, un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, un grupo alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_7$, un
 grupo $-\text{CF}_3$ o un grupo arilo.

R_5 es un grupo hidrocarbilo saturado o insaturado seleccionado entre metilo,
 etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, alilo, bencilo, 4-
 10 metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo, un grupo 2,2,2-tricloroetilo o un grupo 2-
 (trimetilsilil)etilo.

R_6 se selecciona entre metilo, etilo, isopropilo, *terc*-butilo o fenilo.

R_7 se selecciona entre H, PhCH_2 , $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ o $-\text{CO}_2\text{R}_5$;

~~~~~ representa los puntos de unión

15 o cualquiera de sus sales, isómeros o solvatos.

2. El compuesto según la reivindicación 1, donde X se selecciona entre un  
 átomo de N u  $-\text{O}-$ .

20 3. El compuesto según la reivindicación 1, donde X es un compuesto de  
 fórmula general (II).

4. El compuesto según la reivindicación 1, donde X es un grupo  $-\text{NR}_3$ .

25 5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde Y es un  
 grupo  $-\text{CO}-$ .

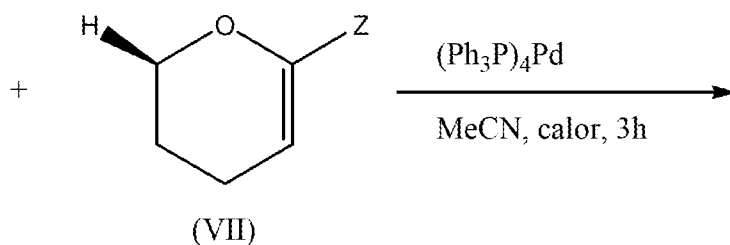
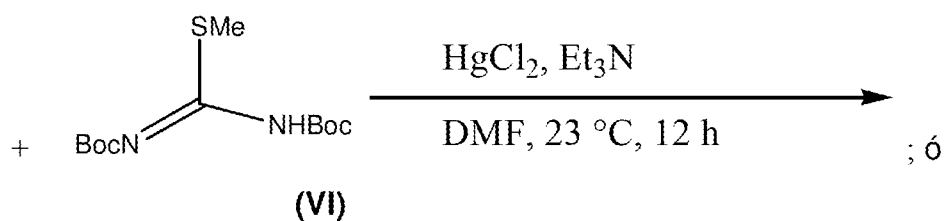
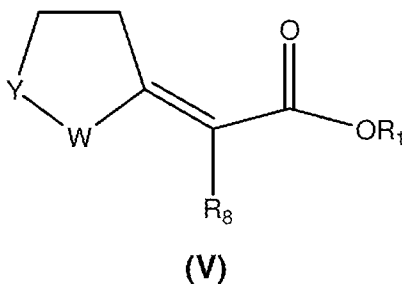
6. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde Y es un compuesto de fórmula (III).
7. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde Y es –  
5 CH<sub>2</sub>–.
8. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde R<sub>1</sub> es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.
- 10 9. El compuesto según la reivindicación 8, donde R<sub>1</sub> es un metilo.
10. El compuesto según la reivindicación 8, donde R<sub>1</sub> es un etilo.
11. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde R<sub>2</sub> es  
15 un compuesto de fórmula general (IV).
12. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde R<sub>2</sub> es H.
- 20 13. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 3 ó 4, donde R<sub>3</sub> es un grupo protector de aminas o amidas.
14. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 3 ó 4, donde R<sub>3</sub> se selecciona entre un grupo –COOR<sub>5</sub>, PhCH<sub>2</sub>–, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>–, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CO–, CF<sub>3</sub>CO–, PhCO–, –Si(R<sub>6</sub>)<sub>3</sub> o OR<sub>7</sub>.  
25
15. El compuesto según la reivindicación 14, donde R<sub>3</sub> es un grupo –COOR<sub>5</sub>.
16. El compuesto según la reivindicación 11, donde R<sub>4</sub> se selecciona entre H o  
30 metilo.
17. El compuesto según la reivindicación 16, donde R<sub>4</sub>, es H.

18. El compuesto según la reivindicación 16, donde R<sub>4</sub> es metilo.
19. El compuesto según la reivindicación 14, donde R<sub>5</sub> es un grupo hidrocarbilo saturado o insaturado seleccionado entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *tert*-butilo, alilo, bencilo, 4-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo, un grupo 2,2,2-tricloroetilo o un grupo 2-(trimetilsilil)etilo.
20. El compuesto según la reivindicación 19, donde R<sub>5</sub> es *tert*-butilo.
21. El compuesto según la reivindicación 1, donde X es un átomo de N u -O-, Y es un grupo -CO-, R<sub>1</sub> es un metilo, R<sub>2</sub> es un compuesto de fórmula general (IV) y R<sub>4</sub> es H.
22. El compuesto según la reivindicación 1, donde X es un átomo de N u -O-, Y es un grupo -CO-, R<sub>1</sub> es un metilo, R<sub>2</sub> es un compuesto de fórmula general (IV) y R<sub>4</sub> es metilo.
23. El compuesto según la reivindicación 1, donde X es un átomo de N u -O-, Y es un grupo -CO-, R<sub>1</sub> es un etilo, R<sub>2</sub> es un compuesto de fórmula general (IV) y R<sub>4</sub> es metilo.
24. El compuesto según la reivindicación 1, donde X es un átomo de N u -O-, Y es un grupo -CO-, R<sub>1</sub> es un etilo, R<sub>2</sub> es un compuesto de fórmula general (IV) y R<sub>4</sub> es H.
25. El compuesto según la reivindicación 1, donde X es un compuesto de fórmula general (II), Y es un compuesto de fórmula (III), R<sub>1</sub> es un metilo, R<sub>2</sub> es H, R<sub>3</sub> es un grupo éster -COOR<sub>5</sub> y R<sub>5</sub> es *tert*-butilo.
26. El compuesto según la reivindicación 1, donde X es un compuesto de fórmula general (II), Y es un compuesto de fórmula (III), R<sub>1</sub> es un etilo, R<sub>2</sub> es H, R<sub>3</sub> es un grupo éster -COOR<sub>5</sub> y R<sub>5</sub> es *tert*-butilo.

27. El compuesto según la reivindicación 1, donde X es un compuesto de fórmula general (II), Y es  $-\text{CH}_2-$ ,  $\text{R}_1$  es un metilo,  $\text{R}_2$  es H,  $\text{R}_3$  es un grupo éster  $-\text{COOR}_5$  y  $\text{R}_5$  es *terc*-butilo.

28. Uso del compuesto de fórmula general (I) de las reivindicaciones 1 a 27, como intermedio en la síntesis de crambescidinas, de la cimipronidina o de cualquiera de sus derivados.

29. Procedimiento de síntesis de un compuesto de fórmula general (I) tal cual se define en las reivindicaciones 1 a 27, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (V) con un compuesto de fórmula (VI) o un compuesto de fórmula general (VII):



donde

$R_1$  e Y se definen como en la reivindicación 1;

$R_8$  se selecciona entre H o cualquier halógeno;

5 Boc es *tert*-butoxicarbonilo;

W se selecciona entre  $-NH$ , un grupo  $NR_3$ , u  $-O-$ ;

$R_3$  se define como en la reivindicación 1 y

Z se selecciona entre un grupo H cuando se lleva a cabo una reacción de Heck,,  $SnBu_3$  cuando se lleva a cabo una reacción de acoplamiento de Stille,

10 MgG cuando se lleva a cabo una reacción de acoplamiento de Kumada,  $B(R_9)_2$  cuando se lleva a cabo una reacción de acoplamiento de Suzuki,  $Si(R_{10})_3$  cuando se lleva a cabo una reacción de acoplamiento de Hiyama o ZnG cuando se lleva a cabo una reacción de acoplamiento de Negishi;

$B(R_9)_2$  se selecciona entre  $-BF_3K$ , 9-BBN,  $-B(OH)_2$ ,  $-B(OMe)_2$ ,  $-B(OEt)_2$ , *o*-

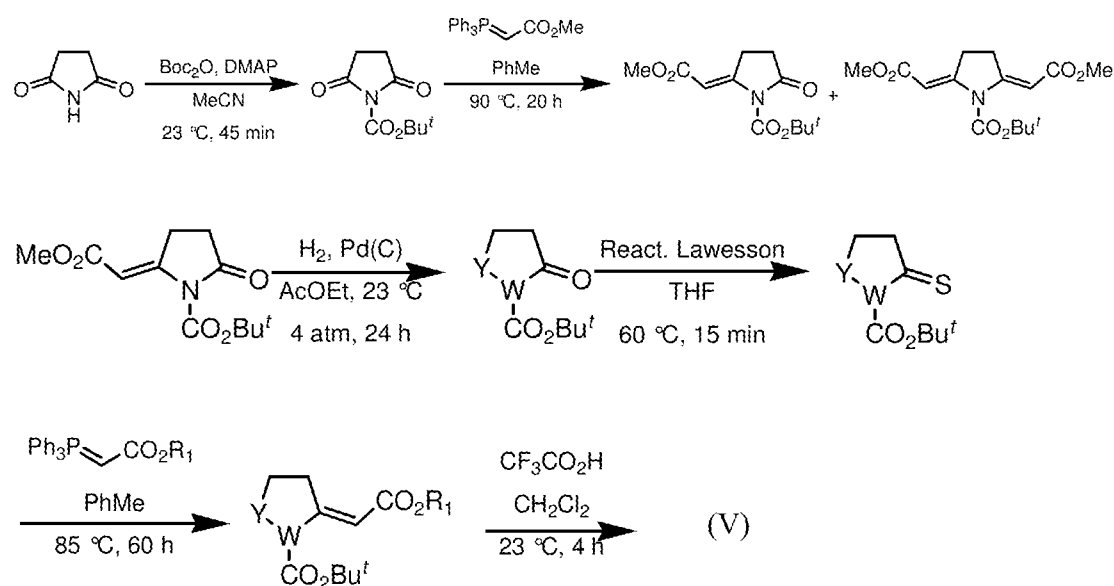
15  $C_6H_4(O)_2B-$  o  $(Me_2C-O)_2B-$ ;

$R_{10}$  se selecciona entre  $-F$ ,  $-OMe$ ,  $-OEt$ ,  $-Me$  o  $-CH_2Ph$ ; y

G se selecciona entre cualquier halógeno.

30. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula general (V) de la

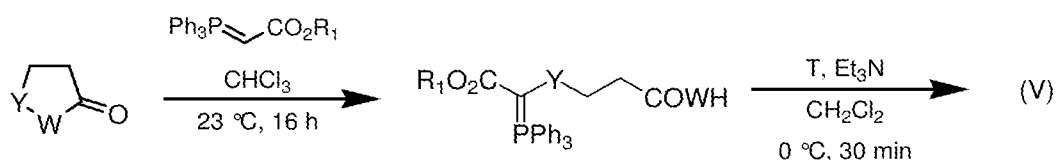
20 reivindicación 29, que comprende el siguiente esquema de reacciones:



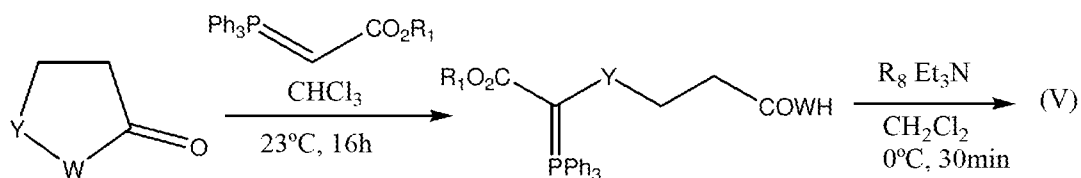
donde

Y, R<sub>1</sub> y W tal cual se definen en la reivindicación 29.

- 5 31. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula general (V) de la reivindicación 29, que comprende el siguiente esquema de reacciones:



10



donde

15

Y, W y R<sub>1</sub> tal cual se definen en la reivindicación 29.

T es cualquier reactivo halogenante.

- 20 32. El procedimiento según la reivindicación 31, donde el reactivo halogenante se selecciona del grupo formado por:  $\text{Cl}_2$ ,  $\text{Br}_2$ ,  $\text{I}_2$ , *N*-clorosuccinimida, *N*-bromosuccinimida o *N*-yodosuccinimida.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/ES2011/070762

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

**C07D307/26** (2006.01)

**C07D207/20** (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

**C07D**

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

**EPODOC, INVENES, WPI, CAS, REGISTRY**

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                 | Relevant to claim No. |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | 1992, B B Snider et al, Journal Organic Chemistry 1992, vol 57, págs 2526-2528. "Biomimetic synthesis of the bicyclic guanidine moieties of Crambines A and B", the whole document | 1-32                  |
| A         | JP 2007055936 A (KYOTO UNIVERSITY ) 08-03-2007, & DataBase CAPLUS in STN (Chemical Abstracts Services), accession number 2007:251888, page 14 table                                | 1-32                  |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

|                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| * Special categories of cited documents:                                                                                                                                | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention                                          |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.                                                               |                                                                                                                                                                                                                                              |
| "E" earlier document but published on or after the international filing date                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                              |
| "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone                                                                 |
| "O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.                                                                                           | "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents , such combination being obvious to a person skilled in the art |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed                                                                  | "&" document member of the same patent family                                                                                                                                                                                                |

Date of the actual completion of the international search  
**23/01/2012**

Date of mailing of the international search report  
**16 de marzo de 2012 (16/03/2012)**

Name and mailing address of the ISA/

Authorized officer  
P. Fernández Fernández

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS  
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)  
Facsimile No.: 91 349 53 04

Telephone No. 91 3495489

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2011/070762

### Information on patent family members

| Patent document cited<br>in the search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-----------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| JP2007055936 A                                | 08.03.2007          | NONE                       |                     |

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2011/070762

## A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

**C07D307/26** (2006.01)

**C07D207/20** (2006.01)

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

## B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

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

C07D

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

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

EPODOC, INVENES, WPI, CAS, REGISTRY

## C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

| Categoría* | Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes                                                                                                        | Relevante para las reivindicaciones nº |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| A          | 1992, B B Snider et al, Journal Organic Chemistry 1992, vol 57, págs 2526-2528. "Biomimetic synthesis of the bicyclic guanidine moiety of Crambines A and B", todo el documento | 1-32                                   |
| A          | JP 2007055936 A (KYOTO UNIVERSITY ) 08-03-2007, & Base de Datos CAPLUS en STN (Chemical Abstracts Services), accession number 2007:251888, página 14 tabla                      | 1-32                                   |

☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

|                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| * Categorías especiales de documentos citados:                                                                                                                                               | "T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.     |
| "A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.                                                                                      | "X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.                                                                                    |
| "E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.                                                                   | "Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia. |
| "L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada). | "&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.                                                                                                                                                                                                                 |
| "O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| "P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                |

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.  
23/01/2012

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.  
**16 de marzo de 2012 (16/03/2012)**

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional  
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS  
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)  
Nº de fax: 91 349 53 04

Funcionario autorizado  
P. Fernández Fernández  
Nº de teléfono 91 3495489

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº

PCT/ES2011/070762

| Documento de patente citado<br>en el informe de búsqueda | Fecha de<br>Publicación | Miembro(s) de la<br>familia de patentes | Fecha de<br>Publicación |
|----------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------|-------------------------|
| JP2007055936 A<br>-----                                  | 08.03.2007<br>-----     | NINGUNO<br>-----                        | -----                   |