

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 499 965**

21 Número de solicitud: 201300304

51 Int. Cl.:

<b>C07H 19/06</b>	(2006.01)	<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)
<b>C07H 19/16</b>	(2006.01)	<b>C07H 5/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/7068</b>	(2006.01)	<b>C07D 473/18</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/7072</b>	(2006.01)	<b>C07D 473/34</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/7076</b>	(2006.01)	<b>C07D 401/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/708</b>	(2006.01)		
<b>A61P 31/12</b>	(2006.01)		
<b>A61P 31/04</b>	(2006.01)		

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**27.03.2013**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**29.09.2014**

71 Solicitantes:

**UNIVERSIDAD DE ALICANTE (100.0%)**  
**Carrera San Vicente del Raspeig s/n**  
**03690 San Vicente del Raspeig (Alicante) ES**

72 Inventor/es:

**NÁJERA DOMINGO, Carmen;**  
**SANSANO GIL, José Miguel;**  
**MANCEBO ARACIL, Juan y**  
**CASTELLÓ MONCAYO, Luis Miguel**

54 Título: **Procedimiento de síntesis de compuestos homólogos de azanucleósidos**

57 Resumen:

La presente invención se refiere al procedimiento de síntesis de compuestos homólogos de azanucleósidos, a los compuestos obtenidos por dicho procedimiento y al uso de los mismos para la elaboración de medicamento para el tratamiento de enfermedades virales, bacterianas y cáncer.

ES 2 499 965 A1

**DESCRIPCIÓN****PROCEDIMIENTO DE SINTESIS DE COMPUESTOS HOMÓLOGOS DE AZANUCLEÓSIDOS****5 Campo de la invención**

La presente invención se encuadra en general dentro del campo de la química farmacéutica y en particular se refiere a un procedimiento de síntesis de compuestos homólogos de azanucleósidos.

**10 Estado de la técnica**

Los microorganismos, siguiendo con su desarrollo evolutivo, adaptan una serie de mecanismos que les permite ser resistentes a los fármacos inhibidores de su vida en el organismo de un mamífero. En mayor medida bacterias (D. M. Livermore, *Kor. J. Intern. Med.* **2012**, 27, 128) y virus (y en menor medida los hongos) son los agentes patógenos más expuestos a mutaciones y por consiguiente aquellos que exhiben mecanismos de resistencia mucho más avanzados y eficaces.

Por esta razón, se deben de poner en el mercado urgentemente nuevos fármacos capaces de combatirlos o inhibirlos ya que son, por ejemplo, la fuente de infección más importante entre los pacientes que han precisado cualquier tipo de intervención quirúrgica.

Se ha demostrado recientemente que existe una amplia familia de antibióticos nucleosídicos que atacan directamente a distintas fases de control durante la formación de la membrana bacteriana y la de los hongos. El denominador común de todos ellos es una parte que consiste en un nucleósido que tiene la función de dirigir al fármaco hacia su diana biológica (Winn, M. et. al. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, 27, 279).

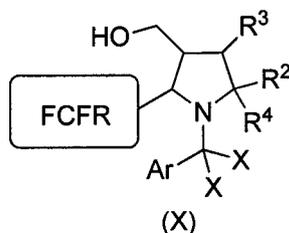
Desde el punto de vista antiviral, los derivados de prolina o bien los derivados de pirrolidina son muy eficaces en la inhibición de los retrovirus tales como el causante de la hepatitis C o incluso el que origina la inmunodeficiencia humana (Nájera, C. et. al. *Actualité Chim.* **2013**, 28.). El VIH/ SIDA es una pandemia que sigue afectando al mundo y que tiene un gran riesgo de coinfección con otras enfermedades como la Hepatitis C, que aumenta la posibilidad de que los enfermos con ambos virus tengan

hasta diez veces más probabilidades de padecer cirrosis hepática. Se conoce que la resistencia de un virus a un fármaco que contiene una estructura nucleosídica tarda bastante tiempo en producirse.

- En el apartado correspondiente al uso de estos derivados como agentes anticancerígenos hay que recordar que determinados virus (aparte del comentado virus de la hepatitis C) ocasionan cánceres con el paso del tiempo. Este tratamiento, aunque no está tan estudiado, se podría intentar abordar con estos nuevos productos, pero quizás la mayor ventaja de estas estructuras reside en que puede ser intercalada en hebras de ADN y producir inhibiciones en el desarrollo de las células tumorales.
- 10 Existe pues la necesidad de proporcionar nuevos compuestos con actividad antimicrobiana, antiviral o anticancerígena que proporcione una solución a los problemas anteriormente descritos.

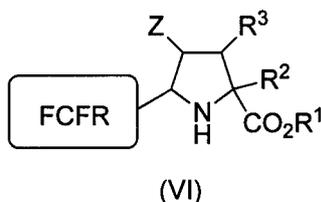
### Descripción de la invención

- 15 Así pues, la presente invención, en un primer aspecto se refiere a un procedimiento para la síntesis de compuestos de fórmula general (X) (de ahora en adelante procedimiento de la presente invención):

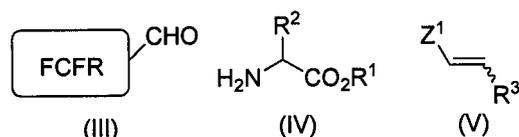


caracterizado por que comprende los siguientes pasos:

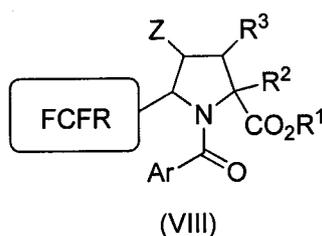
- 20 a) obtención de un compuesto intermediario de fórmula general (VI)



a partir de la reacción de un derivado aldehídico de base nitrogenada (III) con un aminoéster (IV) y un dipolarófilo (V),

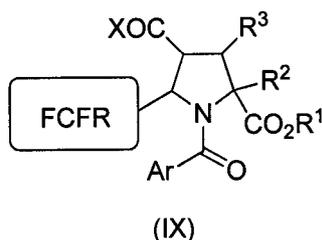


b) obtención de un compuesto intermediario de fórmula general (VIII) a partir del compuesto intermediario obtenido en el paso a) y cloruro de aroilo en presencia de piridina



5

c) obtención de un compuesto intermediario de fórmula general (IX) a partir de la hidrólisis de los ésteres metílicos del compuesto intermediario obtenido en el paso b) a ácido mediante tratamiento con hidróxido de potasio en metanol



10 d) reducción del compuesto obtenido en el paso c) en presencia de borano donde:

FCFR es una base púrica o pirimidínica seleccionada de entre adenina, guanina, timina, citosina o uracilo.

$R^1$  es seleccionado de entre Me, Et,  $Pr^i$ ,  $Bu^i$ , o Bn

$R^2$  es seleccionado de entre H, Me,  $Pr^i$ ,  $Bu^i$ , Bn o  $CH_2OH$ .

15 Z es seleccionado de entre  $CO_2Me$ ,  $CO_2Et$ ,  $CO_2Bu^i$ ,  $SO_2Ph$ ,  $NO_2$ , CN, CPh o COMe.

$R^3$  es seleccionado de entre H, Me, Ph, Arilo,  $CO_2Me$ ,  $CO_2Bu^i$  o  $SO_2Ph$ .

$R^4$  es seleccionado de entre  $CO_2H$  o  $CH_2OH$

Ar es seleccionado de entre fenilo, *p*-tolilo, *p*-isopropilfenilo, 4-tercbutil-3-metil-fenilo, 4(trifluorometil)fenilo.

20 X es seleccionado de entre O o H,

$Z^1-R^3$  es seleccionado de entre *N*-metil, *N*-etil, *N*-bencil, *N*-Fenil y *N*-arilmaleimidias.

En un aspecto más en particular, en el procedimiento de la presente invención, el compuesto (III) se obtiene a partir del tratamiento de una base nitrogenada en medio

básico con formalina o paraformaldehído para dar lugar al derivado aldehídico de base nitrogenada.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (VI) obtenidos a partir de la etapa a) del procedimiento de la presente invención.

5 En otro aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (VIII) obtenidos a partir de la etapa b) del procedimiento de la presente invención.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (IX) obtenidos a partir de la etapa c) del procedimiento de la presente invención.

10 En otro aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (X) obtenidos por el procedimiento de la presente invención.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula general (VI), (VIII), (IX) y (X), para la elaboración de medicamentos. Más en particular para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de enfermedades virales.

15 En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula general (VI), (VIII), (IX) y (X), para la elaboración de un medicamento para tratamiento de enfermedades bacterianas.

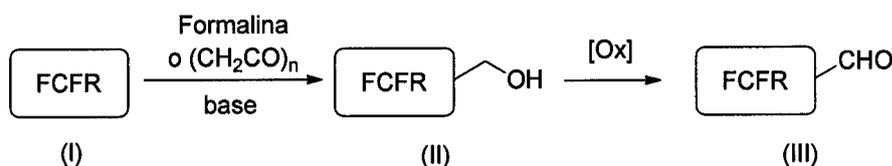
En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula general (VI), (VIII), (IX) y (X), para la elaboración de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

20

### Descripción detallada de la invención

Por un lado, se sintetizaron los aldehídos (III). En este caso las bases púricas y pirimidínicas (I) se trataron en medio básico con formalina o paraformaldehído en caliente dando lugar a los correspondientes derivados hidroximetilados (II). De ahora en adelante se designará a las bases púricas o pirimidínicas como grupo farmacóforo (FCFR).

25

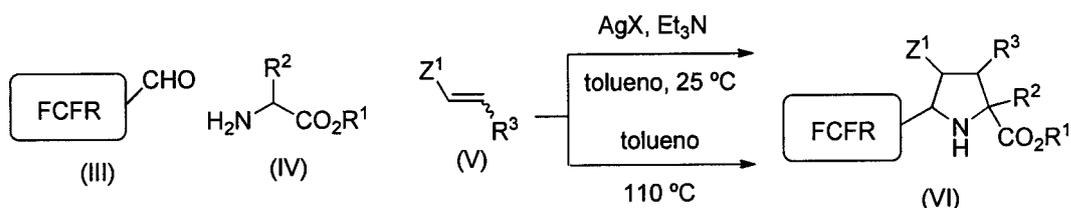


FCFR = Adenina, guanina, timina, citosina y uracilo. Los compuestos II serían la 8-hidroximetiladenina, 8-hidroximetilguanina, 6-hidroximetiltimina y 5-hidroximetilcitosina

[CAS 1123-95-1]. Los aldehídos III serían 8-formiladenina [CAS 1369342-17-5], 8-formilguanina [CAS 1130298-86], 6-formiltimina [CAS 14161-00-3] y 5-formilcitosina.

En la actualidad existe solo un aldehído, derivado del uracilo [6-formiluracilo monohidrato CAS 36327-91-0], descrito en la bibliografía (Chiacchio, U. *et. al. Tetrahedron* **2003**, 59, 4733).

La síntesis de los productos (VI) tuvo lugar a partir de una reacción 1,3-dipolar multicomponente-dominó (o bien empleando la imina correspondiente ya preformada) entre un aldehído (III) que incorpora el farmacóforo (FCFR), un aminoéster (IV) y el dipolarófilo (V). La reacción multicomponente tuvo lugar en presencia de tolueno como disolvente, a temperatura ambiente, y con una cantidad catalítica de una sal de plata. Tras mezclar los tres componentes la reacción se detuvo al cabo de un día agitando a 25 °C y se aisló el producto tras evaporación del disolvente y posterior precipitación.



15 FCFR = Adenina, guanina, timina, citosina y uracilo.

$R^1 = \text{Me, Et, Pr}^i, \text{Bu}^t, \text{Bn}$ .

$R^2 = \text{H, Me, Pr}^i, \text{Bu}^i, \text{Bn, CH}_2\text{OH}$ .

$Z^1 = \text{CO}_2\text{Me, CO}_2\text{Et, CO}_2\text{Bu}^i, \text{SO}_2\text{Ph, NO}_2, \text{CN, COPh, COMe}$ .

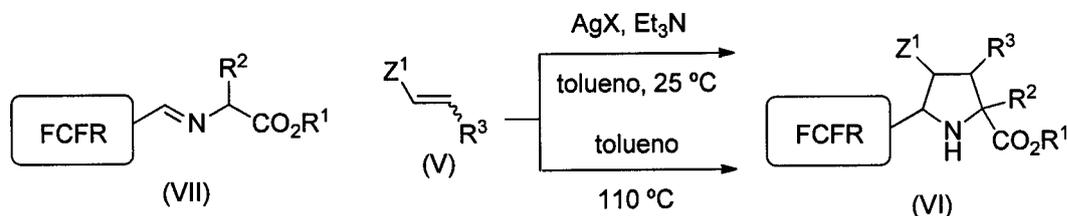
$R^3 = \text{H, Me, Ph, Arilo, CO}_2\text{Me, CO}_2\text{Bu}^i, \text{SO}_2\text{Ph}$ .

20 (V,  $Z^1\text{-R}^3$ ) = *N*-metil, *N*-etil, *N*-bencil, *N*-Fenil y *N*-arilmaleimidias

X = Acetato, trifluoroacetato, benzoato, carbonato, triflato, perclorato, y hexafluoroantimoniato.

Como bien sabe un experto en la materia, la reacción multicomponente anterior se puede realizar partiendo de la correspondiente imina (VII) previamente preparada a

partir del aldehído (III) y del iminoéster (IV) empleando las mismas condiciones de reacción.



5 FCFR = Adenina, guanina, timina, citosina y uracilo.

$\text{R}^1 = \text{Me}, \text{Et}, \text{Pr}^i, \text{Bu}^t, \text{Bn}$ .

$\text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}, \text{Pr}^i, \text{Bu}^i, \text{Bn}, \text{CH}_2\text{OH}$ .

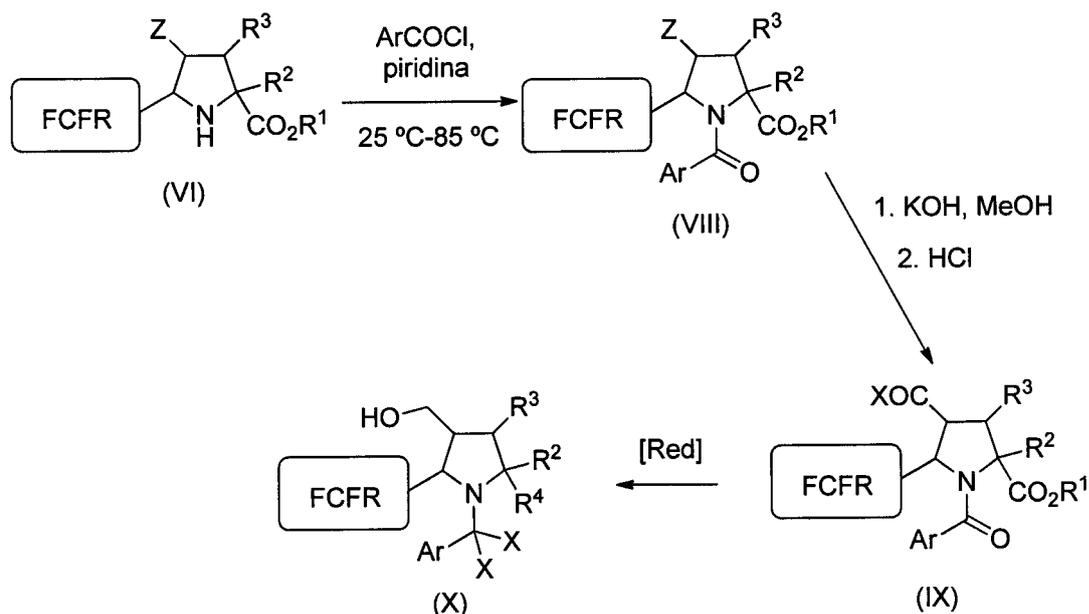
$\text{Z}^1 = \text{CO}_2\text{Me}, \text{CO}_2\text{Et}, \text{CO}_2\text{Bu}^i, \text{SO}_2\text{Ph}, \text{NO}_2, \text{CN}, \text{COPh}, \text{COMe}$ .

$\text{R}^3 = \text{H}, \text{Me}, \text{Ph}, \text{Arilo}, \text{CO}_2\text{Me}, \text{CO}_2\text{Bu}^i, \text{SO}_2\text{Ph}$ .

10 (V,  $\text{Z}^1-\text{R}^3$ ) = *N*-metil, *N*-etil, *N*-bencil, *N*-Fenil y *N*-arilmaleimidias

X = Acetato, trifluoroacetato, benzoato, carbonato, triflato, perclorato, y hexafluoroantimoniato.

En otra etapa los cicloaductos (VI) se hicieron reaccionar con cloruros de aroilo en presencia de piridina con la intención de mejorar la solubilidad de los mismos en los sistemas vivos obteniéndose así los productos (VIII). Seguidamente se hidrolizaron los ésteres metílicos a sus correspondientes ácidos (IX) por tratamiento con hidróxido de potasio en metanol a temperatura ambiente ( $25\text{ }^\circ\text{C}$ ) pudiéndose realizar una reducción quimioselectiva en uno de los ácidos carboxílicos en presencia de borano generando los derivados (X) según se indica en el esquema.



FCFR = Adenina, guanina, timina, citosina y uracilo.

$R^2 = \text{H, Me, Pr}^i, \text{Bu}^i, \text{Bn, CH}_2\text{OH}$ .

5  $Z = \text{CO}_2\text{Me, CO}_2\text{Et, CO}_2\text{Bu}^i, \text{SO}_2\text{Ph, NO}_2, \text{CN, COPh, COMe}$ .

$R^3 = \text{H, Me, Ph, Arilo, CO}_2\text{Me, CO}_2\text{Bu}^i, \text{SO}_2\text{Ph}$ .

$R^4 = \text{CO}_2\text{H, CH}_2\text{OH}$

(V,  $Z^1\text{-R}^3$ ) = *N*-metilmaleimida, *N*-etilmaleimida, *N*-bencilmaleimida, *N*-Fenilmaleimida y *N*-arilmaleimidias

10  $\text{Ar} = \text{Fenilo, } p\text{-tolilo, } p\text{-isopropilfenilo, 4-tercbutil-3-metil-fenilo, 4(trifluorometil)fenilo}$ .

$X = \text{H, O}$

*Ejemplo 1: Preparación del compuesto VI [FCFR = 5-uracilimetilo,  $R^1 = \text{etilo, } R^2 = \text{bencilo, } Z\text{-R}^3 = \text{CON(Me)CO}$ ].*

En un balón opaco de 25 ml, se añadió 5-formiluracilo (70 mg, 0.5 mmol), acetato de plata (I) (4.15 mg, 0.025 mmol), éster etílico de L-fenilalanina (96.5 mg, 0.5 mmol) y *N*-metilmaleimida (55.6 mg, 0.5 mmol) y se diluye con tolueno (3 mL). La suspensión resultante se agitó vigorosamente durante 15 horas a una temperatura de 25 °C. Al cabo de este tiempo el disolvente se evaporó a vacío y el crudo de reacción se diluyó con 25 ml de etanol caliente. Una vez disuelto, se filtró con celita con rapidez, y

calentando de nuevo si fuera necesario para evitar que el crudo precipite. Después se eliminó el etanol a vacío, obteniéndose 198.1 mg (93% de rendimiento) del producto puro VI como una mezcla de diastereoisómeros en relación 3.5:1.

5 *Ejemplo 2: Preparación del compuesto VIII [FCFR = 5-uracililmetilo, R<sup>1</sup> = etilo, R<sup>2</sup> = bencilo, Z-R<sup>3</sup> = CON(Me)CO, Ar = 4-(trifluorometil)fenilo].*

El compuesto VI sintetizado anteriormente (206 mg, 0.5 mmol,) se suspendió en piridina seca (2 mL) y trietilamina (0.2 mmol, 166 µL), y seguidamente se añadió cloruro de 4-(trifluorometil)benzoilo (0.6 mmol, 92 µL). La mezcla se dejó a reflujo durante una noche y el disolvente se evaporó a presión reducida. El compuesto  
10 obtenido se lavó con éter (3x5 mL) hasta obtener un sólido blanco (260 mg, 89%).

*Ejemplo 3: Preparación del compuesto IX [FCFR = 5-uracililmetilo, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = bencilo, COX-R<sup>3</sup> = CON(Me)CO, Ar = 4-(trifluorometil)fenilo].*

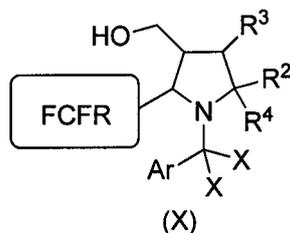
El compuesto VIII (292 mg, 0.5 mmol) se suspendió en una disolución de KOH 1M en una mezcla 4/1 MeOH/H<sub>2</sub>O (50 mL) y la mezcla resultante se sometió a un reflujo 16  
15 horas y se evaporó el metanol a presión reducida. La solución resultante se acidificó con HCl acuoso 0,5 M, observándose un precipitado blanco. Dicho sólido se lavó con éter (3x5 mL) hasta obtener un sólido blanco (228 mg, 79%).

Se realizaron ensayos preliminares para comprobar la actividad de los compuestos de  
20 la presente invención, los resultados de los mismos demostraron que dichos compuestos (derivados de 5-formiluracilo, glicinato de metilo y N-metilmaleimida):

- reducción de Herpes Simplex Virus (HSV-1) un 15% en 50 µg/ml, CC<sub>50</sub> >200 µg/mL, EC<sub>50</sub> 36.
- *Escherichia coli* (*E. coli*) (una media de inhibición del 13%) 5.6 µM.
- 25 – una inhibición del crecimiento de la línea celular de cáncer de mama MCF-7, en 8%, 1 mg/ml.

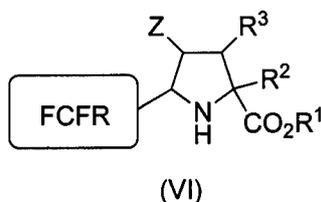
## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la síntesis de compuestos de fórmula general (X)

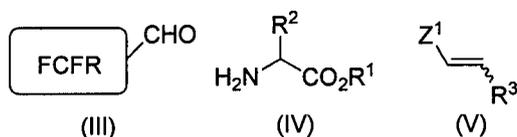


5 caracterizado por que comprende los siguientes pasos:

a) obtención de un compuesto intermediario de fórmula general (VI)

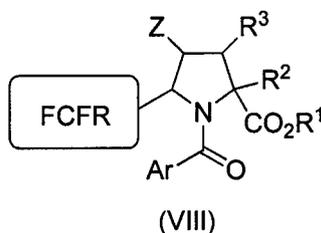


a partir de la reacción de un derivado aldehídico de base nitrogenada (III) con un aminoéster (IV) y un dipolarófilo (V),

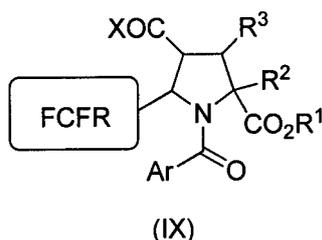


10

b) obtención de un compuesto intermediario de fórmula general (VIII) a partir del compuesto intermediario obtenido en el paso a) y cloruro de aroilo en presencia de piridina



15 c) obtención de un compuesto intermediario de fórmula general (IX) a partir de la hidrólisis de los ésteres metílicos del compuesto intermediario obtenido en el paso b) a ácido mediante tratamiento con hidróxido de potasio en metanol



d) reducción del compuesto obtenido en el paso c) en presencia de borano donde:

FCFR es una base púrica o pirimidínica seleccionada de entre adenina, guanina, timina, citosina o uracilo.

- 5  $R^1$  es seleccionado de entre Me, Et,  $Pr^i$ ,  $Bu^i$ , o Bn  
 $R^2$  es seleccionado de entre H, Me,  $Pr^i$ ,  $Bu^i$ , Bn o  $CH_2OH$ .  
Z es seleccionado de entre  $CO_2Me$ ,  $CO_2Et$ ,  $CO_2Bu^i$ ,  $SO_2Ph$ ,  $NO_2$ , CN, CPh o COMe.  
 $R^3$  es seleccionado de entre H, Me, Ph, Arilo,  $CO_2Me$ ,  $CO_2Bu^i$  o  $SO_2Ph$ .  
 $R^4$  es seleccionado de entre  $CO_2H$  o  $CH_2OH$
- 10 Ar es seleccionado de entre fenilo, *p*-tolilo, *p*-isopropilfenilo, 4-tercbutil-3-metil-fenilo, 4(trifluorometil)fenilo.  
X es seleccionado de entre O o H,  
 $Z^1-R^3$  es seleccionado de entre *N*-metil, *N*-etil, *N*-bencil, *N*-Fenil y *N*-arilmaleimidias.
- 15 2. Procedimiento según la reivindicación 1 donde el compuesto (III) se obtiene a partir del tratamiento de una base nitrogenada en medio básico con formalina o paraformaldehído para dar lugar al derivado aldehídico de base nitrogenada.
3. Compuestos de fórmula general (VI) obtenidos a partir de la etapa a) del procedimiento según la reivindicación 1.
- 20 4. Compuestos de fórmula general (VIII) obtenidos a partir de la etapa b) del procedimiento según la reivindicación 1.
5. Compuestos de fórmula general (IX) obtenidos a partir de la etapa c) del procedimiento según la reivindicación 1.
- 25 6. Compuestos de fórmula general (X) obtenido por el procedimiento según la reivindicación 1.
7. Uso de los compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 3-6 para la elaboración de medicamentos.
8. Uso según la reivindicación 7 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de enfermedades virales.

9. Uso según la reivindicación 7 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de enfermedades bacterianas.

10. Uso según la reivindicación 7 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento del cáncer.



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201300304

②② Fecha de presentación de la solicitud: 27.03.2013

③② Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	ELBORAY, E.E. et al. "X=Y=ZH compounds as potential 1,3-dipoles. Part 65: atom economic cascade synthesis of highly functionalized pyrimidinylpyrrolidines". Tetrahedron 2011, Volumen 67, páginas 5700-5710. Ver página 5700, introducción; página 5701, columna 2, párrafo 2; esquema 2; página 5702, columna 1, párrafo 2; esquema 4.	1-10
A	KAWASHIMA, K. et al. "Reaction of functionalized azomethine ylides with olefinic dipolarophiles". Heterocycles 2006, Volumen 70, páginas 647-654. [Disponible en línea el 17.11.2006]. Ver página 647, resumen; página 648, tabla 1.	1-10
A	QIU, X.-L. K. et al. "Synthesis of 3'-Deoxy-3'-difluoromethyl Azanucleosides from <i>trans</i> -4-Hydroxy-L-proline". Journal of Organic Chemistry 2005, Volumen 70, páginas 3826-3837. [Disponible en línea el 04.05.2005]. Ver página 3826, resumen e introducción; página 3831, esquema 9.	1-10
A	WO 1999019338 A1 (ALBERT EINSTEIN COLLEGE OF MEDICINE OF YESHIVA UNIVERSITY) 22.04.1999, página 1, líneas 13-16; página 2, líneas 8-28, página 4, fórmula (I).	1-10
A	WO 2011061139 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 26.05.2011, página 1; página 17, esquema 4; ejemplos 28-31.	1-10
A	WO 2006002231 A1 (BIOCRYST PHARMACEUTICALS, INC.) 05.01.2006, página 1, párrafos 2-3; páginas 3-4.	1-10

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  
28.02.2014

Examinador  
G. Esteban García

Página  
1/4

## CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**C07H19/06** (2006.01)  
**C07H19/16** (2006.01)  
**C07H5/04** (2006.01)  
**C07D473/18** (2006.01)  
**C07D473/34** (2006.01)  
**C07D401/04** (2006.01)  
**A61K31/7068** (2006.01)  
**A61K31/7072** (2006.01)  
**A61K31/7076** (2006.01)  
**A61K31/708** (2006.01)  
**A61P31/12** (2006.01)  
**A61P31/04** (2006.01)  
**A61P35/00** (2006.01)

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

C07H, A61K, A61P, C07D

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,TXTE,REGISTRY,HCAPLUS,BIOSIS,MEDLINE,NPL,EMBASE,PUBMED

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 28.02.2014

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-10	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-10	<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	ELBORAY, E.E. et al. Tetrahedron 2011, Vol. 67, pp. 5700-5710.	2011
D02	KAWASHIMA, K. et al. Heterocycles 2006, Vol. 70, pp. 647-654.	17.11.2006
D03	QIU, X.-L. K. et al. Journal of Organic Chemistry 2005, Vol. 70, pp. 3826-3837.	04.05.2005
D04	WO 1999019338 A1	22.04.1999

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

El objeto de la invención es un procedimiento en varias etapas para la síntesis de compuestos de fórmula general (X) análogos de **azanucleósidos**; dichos compuestos de fórmula general (X); los productos intermedios de fórmulas generales (VI), (VIII) y (IX); y el uso de cualquiera de estos compuestos para la elaboración de medicamentos.

El documento D01 divulga una serie de compuestos análogos de azanucleósidos, con potenciales actividades farmacológicas (ver página 5700, introducción), que se obtienen por reacción de un aldehído derivado de pirimidina y un compuesto 1,3-dipolarófilo, como una maleimida simétrica o un derivado de vinilsulfona, en presencia de un aminoéster (ver página 5701, columna 2, párrafo 2; esquema 2; página 5702, columna 1, párrafo 2; esquema 4). En concreto, la reacción de 4,6-dimetil-2-formilpirimidina (**1**) con fenilvinilsulfona (**16**) y el éster metílico de alanina dio lugar a los compuestos **17**, que se diferencian de los compuestos de la invención en que el sustituyente en posición 5 del anillo de pirrolidina no se corresponde con ninguna base nitrogenada, aunque sí presenta una estructura de pirimidina.

El documento D02 divulga una serie de compuestos derivados de pirrolidinas no sustituidas en el nitrógeno y un procedimiento para su preparación por cicloadición de un iluro de azometino no sustituido en el sistema pirido[1,2-a]pirimidin-4-(4*H*)-ona y un dipolarófilo olefínico (ver página 647, resumen). Así, la reacción del aldehído heterocíclico **1** con el éster metílico de fenilalanina (**2**) da lugar al iluro de NH-azometino, que por reacción con un acrilato **4** permite la obtención de los compuestos de fórmulas **5-7**, que presentan el esqueleto de los compuestos de la invención, pero que, a diferencia de éstos, no poseen una base nitrogenada como sustituyente en la posición 5 del anillo de prolina, sino una pirimidinona condensada (ver página 648, tabla 1).

El documento D03 divulga compuestos con estructura de 3'-deoxi-3'-difluorometil azanucleósidos que, como tales, presentan aplicación potencial como antivirales, así como un procedimiento para su síntesis a partir de *trans*-4-hidroxi prolina (ver página 3826, resumen e introducción). Entre los compuestos divulgados se hallan los azanucleósidos **30-34**, que poseen una base nitrogenada (timina o uracilo) como sustituyente, pero que se diferencian de los compuestos de la invención en algunos de los restantes sustituyentes del anillo de prolina, como el grupo difluorometilo en posición 3 o el hidroxilo libre o protegido en posición 4 (ver página 3831, esquema 9).

El documento D04 divulga compuestos de fórmula general (I) análogos de nucleósidos, así como varios procedimientos para su preparación y su uso como medicamentos (ver página 1, líneas 13-16), en concreto como inhibidores de purina nucleósido fosforilasas (PNP), purina fosforibosiltransferasas (PPRT) y/o nucleósido hidrolasas (ver página 2, líneas 26-28), y por tanto, con aplicación en la lucha contra parásitos protozoarios y contra tejidos malignos (ver página 2, líneas 8-28). Estos compuestos presentan un esqueleto similar a los compuestos de la invención, aunque se diferencian de éstos, fundamentalmente, en que el sustituyente heterocíclico en el anillo de prolina no es una base púrica, sino un derivado de ésta (A=CH) o un heterociclo con los N en diferentes posiciones relativas (A=N), además de en el grupo hidroxilo que aparece como sustituyente en dicha fórmula (I) (ver página 4, fórmula (I)).

Los documentos citados muestran sólo el estado de la técnica del campo al que pertenece la invención. Ninguno de ellos, tomado solo o en combinación con los otros, divulga ni contiene sugerencia alguna que pudiera dirigir al experto en la materia hacia los compuestos de la invención (reivindicaciones independientes **3-6**), y por tanto, tampoco hacia un procedimiento de obtención de los mismos (reivindicación independiente **1**), ni hacia su uso para la elaboración de un medicamento (reivindicación independiente **7**).

En consecuencia, se considera que el objeto de las reivindicaciones **1-10** reúne los requisitos de novedad y actividad inventiva recogidos en los Artículos 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes.