

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 735**

21 Número de solicitud: 201231165

51 Int. Cl.:

C12P 7/18 (2006.01) **C12R 1/785** (2006.01)

C12P 7/26 (2006.01)

C12P 7/42 (2006.01)

C07C 35/36 (2006.01)

C07C 49/513 (2006.01)

C07C 49/743 (2006.01)

C07C 57/03 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

20.07.2012

43 Fecha de publicación de la solicitud:

29.11.2012

Fecha de la concesión:

30.09.2013

45 Fecha de publicación de la concesión:

10.10.2013

73 Titular/es:

**UNIVERSIDAD DE GRANADA (100.0%)
Hospital Real, Cuesta del Hospicio s/n
18071 Granada (Granada) ES**

72 Inventor/es:

**FERNÁNDEZ BARRERO, Alejandro;
QUÍLEZ DEL MORAL, José Francisco y
DOMINGO DÍAZ, Victoriano**

54 Título: **Procedimiento de obtención de mirrhanol y derivados**

57 Resumen:

Procedimiento de obtención de mirrhanol y derivados. La presente invención describe un procedimiento para la preparación de uno o más de los siguientes: compuestos seleccionado del grupo formado por (+)-mirrhanol C, (+)-mirrhanol A, (+)-mirrhanona A, (+)-mirrhanona B y (+)-mirrhanol B, que comprende una etapa de biotransformación del compuesto drimanodiol I con un hongo filamentosos para dar un nuevo intermedio de síntesis, el compuesto 7a, a partir del cual se obtiene el compuesto 6 que se condensa con el compuesto 9 por reacción de Suzuki-Miyaura. La invención se refiere asimismo a este nuevo compuesto y a un procedimiento para la transformación del producto secundario de la biotransformación, el compuesto 7b, en el 7a.

ES 2 391 735 B1

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de obtención de mirrhanol y derivados.

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la obtención de uno o más de los siguientes compuestos (+)-mirrhanol C, (+)-mirrhanol A, (+)-mirrhanona A, (+)-mirrhanona B y (+)-mirrhanol B, que comprende una etapa de oxidación biotecnológica selectiva de un precursor, el drimanodiol I, y una serie de etapas de síntesis. El procedimiento se caracteriza además por el empleo de un nuevo intermedio de síntesis resultante de la etapa de oxidación biotecnológica mencionada

ESTADO DE LA TÉCNICA

10 Los metabolitos secundarios de plantas han sido usados tradicionalmente para el tratamiento del cáncer. Incluso hoy, los productos naturales derivados de plantas y sus derivados sintéticos aparecen en considerable proporción entre los fármacos anticancerígenos disponibles. [Newman, D. J.; Cragg, G. M. J. Nat. Prod. 2007, 70, 461–477].

15 El cáncer de próstata es diagnosticado muy comúnmente en hombres, en donde la prostatectomía radical, privación de andrógenos y terapia radiactiva son las opciones de tratamiento para las personas que sufren esta enfermedad. Sin embargo, aproximadamente el 35 % de los pacientes recae nuevamente en la enfermedad en un periodo de 10 años. Para pacientes que no responden a una privación de andrógenos, una terapia basada en Docetaxel® es actualmente la única posibilidad de alargar su tiempo de vida, aunque la típica extensión de supervivencia es de dos o tres meses. Por eso, nuevos compuestos que sean específicos frente a las rutas diana de las señales específicas tumorales en relación con el cáncer de próstata son demandados urgentemente. [Sonpavde, G.; Sternberg, C. N. Int. J. Urol. 2010, 17, 228–240.]

20 Los extractos aceitosos de *P. Lentiscus* han mostrado citotoxicidad contra varias líneas de cáncer, especialmente leucemia y cáncer de colon. [Sakagami, H.; Kishino, K.; Kobayashi, M.; Hashimoto, K.; Iida, S.; Shimetani, A.; Nakamura, Y.; Takahashi, K.; Ikarashi, T.; Fukamachi, H.; Satoh, K.; Nakashima, H.; Shimizu, T.; Takeda, K.; Watanabe, S.; Nakamura, W. In Vivo 2009, 23, 215–223. Balan, K. V.; Demetzos, C.; Prince, J.; Dimas, K.; Cladaras, M.; Han, Z.; Wyche, J. H.; Pantazis, P. In Vivo 2005, 19, 93–102.] y además han demostrado su actividad antineoplásica por la inhibición del crecimiento colón-rectal en ratones inmunodeficientes. [Dimas, K.; Hatziantoniou, S.; Wyche, J. H.; Pantazis, P. In Vivo 2009, 23, 63–68.]

30 Hasta la fecha no existen datos para correlacionar los constituyentes purificados de *P. lentiscus* con su citotoxicidad o actividad antitumoral, excepto por el compuesto bicíclico 2,6-naftalenodiol, (8*R*)-3β,8-dihidroxipolipoda-13*E*,17*E*,21-trieno ((+)-myrrhanol C), aislado de *P. lentiscus* [Marnier, F. J.; Freyer, A.; Lex, J. Phytochemistry 1991, 30, 3709–3712; Boar, R. B.; Couchman, L. A.; Jaques, A. J.; Perkins, M. J. J. Am. Chem. Soc. 1984, 106, 2476–2477] y de la mirra [Matsuda, H.; Morikawa, T.; Ando, S.; Oominami, H.; Murakami, T.; Kimura, I.; Yoshikawa, M. Bioorg. Med. Chem. 2004, 12, 3037–3046; Francis, J. A.; Raja, S. N.; Nair, M. G. Chem. Biodiversity 2004, 1, 1842–1853] cuya interesante actividad antitumoral frente a la línea celular de cáncer resistente PC-3 ha sido recientemente descubierta. Este compuesto, promueve según los autores la apoptosis de células cancerígenas de próstata resistentes PC-3, por lo que podría servir como un nuevo candidato para el tratamiento del incurable cáncer de próstata. Este artículo parece ser el primero en reportar la eficacia antitumoral de un triterpeno de tipo polipodano.

40 El compuesto (+)-myrrhanol C, está íntimamente relacionado con otro compuesto previamente sintetizado por los inventores de la presente invención que posiblemente tenga también actividad antitumoral parecida, el (+)-myrrhanol A. [Enantioselective Total Synthesis of the Potent Anti-inflammatory (+)-Myrrhanol A, Domingo, V.; Silva, L.; Dieguez, H. R.; Arteaga, J. F.; Quilez del Moral, J. F.; Barrero, A. F., Journal of Organic Chemistry, 2009, 74, 6151-6156]

Este tipo de compuestos tiene una estructura triterpenoide inusual que junto con sus potentes actividades biológicas hace que exista en el estado de la técnica la necesidad de proporcionar un procedimiento alternativo de síntesis económico, sencillo y escalable de modo que puedan ser producidos por la industria farmacéutica.

45 En este sentido los inventores de la presente invención han descubierto que es posible obtener los compuestos de estructura triterpenoide (+)-mirrhanol C, (+)-mirrhanol A, (+)-mirrhanona A, (+)-mirrhanona B y (+)-mirrhanol B, mediante un nuevo procedimiento que comprende la oxidación biotecnológica selectiva del esqueleto de un compuesto terpenoide precursor, drimanodiol I, para dar un nuevo compuesto, intermedio de síntesis **7a**. El procedimiento comprende además la síntesis a partir del compuesto **7a** de un compuesto **6**, el cual se acopla con un compuesto **9** según un acoplamiento intermolecular B-alquil Suzuki-Miyaura para dar el compuesto intermedio **11**, a partir del cual es posible obtener directa o indirectamente los compuestos mencionados. El acoplamiento Suzuki-Miyaura se trata de una aproximación de síntesis convergente de dos sintones, uno bicíclico, el compuesto **6** y uno acíclico, el compuesto **9**.

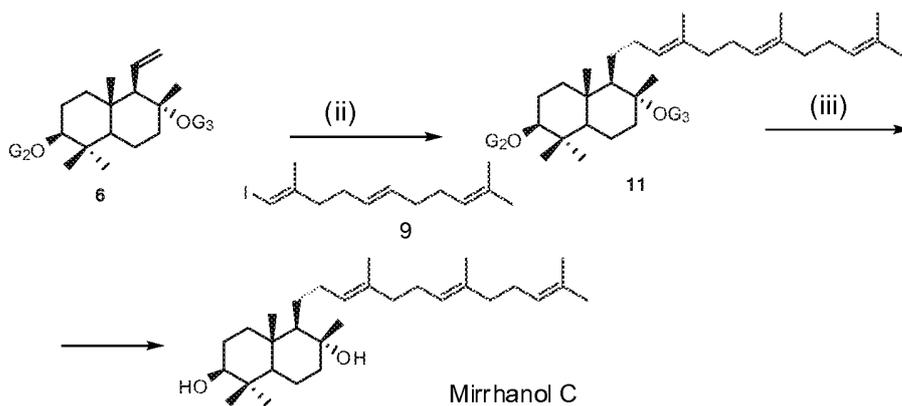
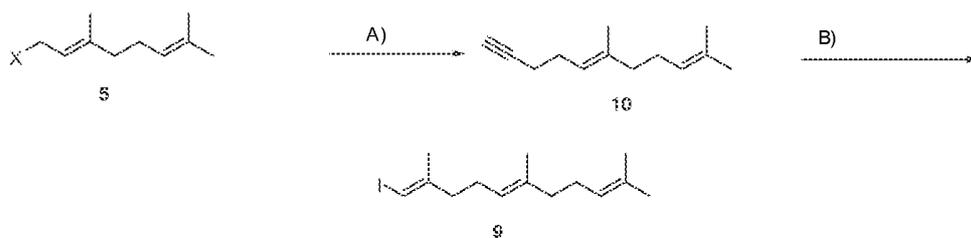
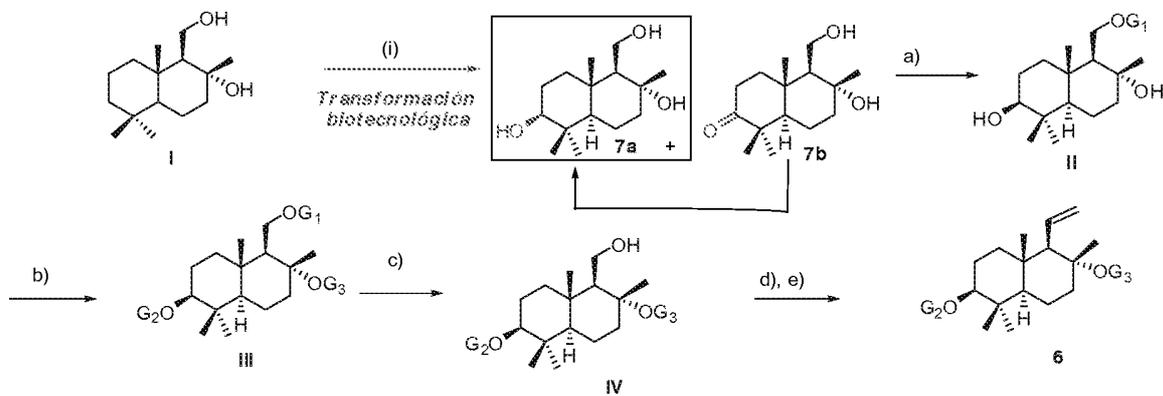
55 El nuevo procedimiento presenta la ventaja adicional, el compuesto de partida, drimanodiol I puede obtenerse fácilmente por un experto en la materia a partir de compuestos naturales comercialmente asequibles, como son el esclareol, la esclareolida o el acetato de farnesilo y el compuesto **9** igualmente a partir de derivados comerciales

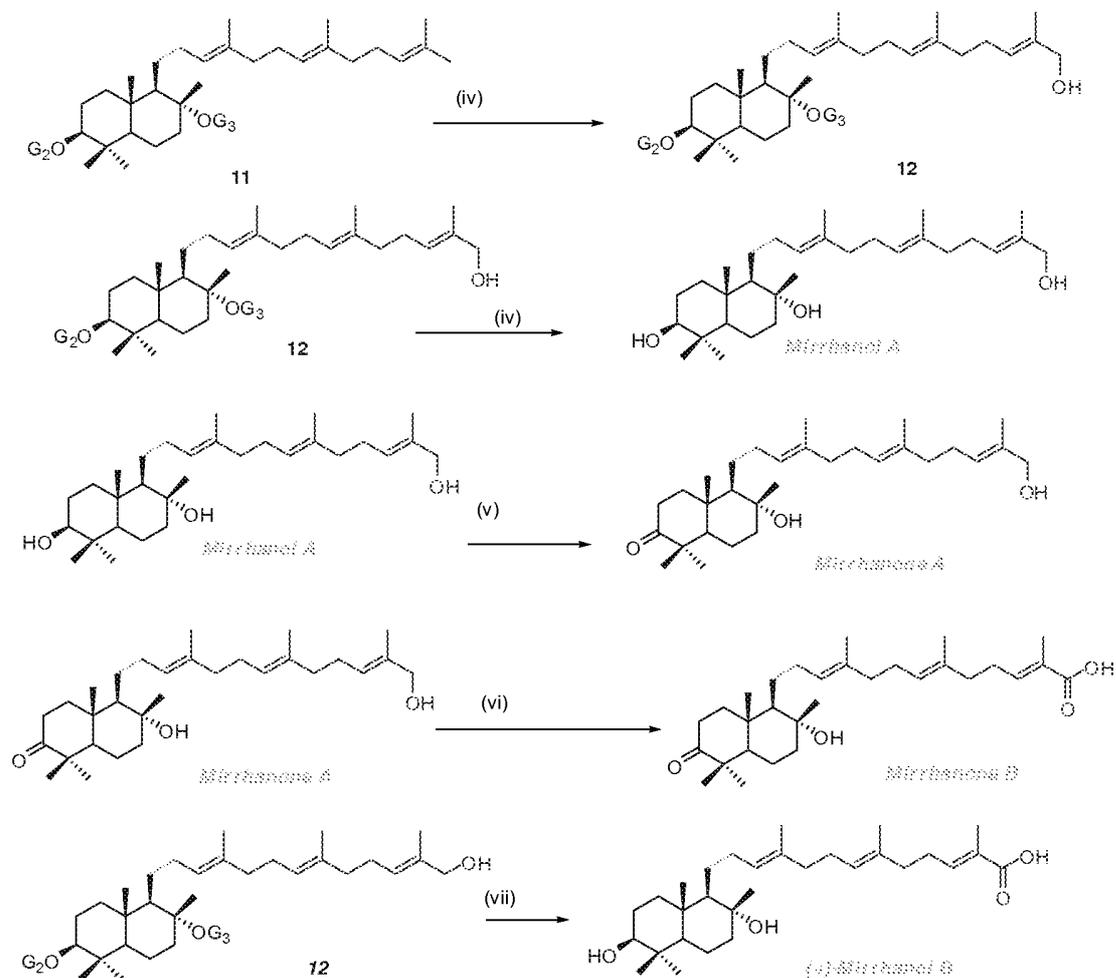
como son el bromuro o el acetato de geranilo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

La invención se refiere por tanto a un nuevo procedimiento de síntesis de uno o más de los siguientes compuestos: (+)-mirrhanol C, (+)-mirrhanol A, (+)-mirrhanona A, (+)-mirrhanona B y (+)-mirrhanol B, que se muestra en los siguientes esquemas:

5





que comprende las siguientes etapas:

- (i) Biotransformación del compuesto drimanodiol I con un hongo filamentoso para dar el compuesto **7a**,
- (ii) Condensación del compuesto **6** con el compuesto **9** por reacción de Suzuki-Miyaura que comprende la obtención de un alquilborano derivado del compuesto **6** y acoplamiento del mismo en presencia de un complejo de paladio con el compuesto **9**, para dar el compuesto **11**, y a continuación
- (iii) En su caso reacción de desprotección de los alcoholes secundario y terciario del compuesto **11** para dar (+)-Mirranol C, y
- (iv) En su caso reacción de oxidación alílica del compuesto **11** para dar el compuesto **12**, seguido de desprotección de los alcoholes secundario y terciario del compuesto **12** para dar (+)-Mirranol A, y
- (v) En su caso reacción de protección del alcohol primario del (+)-Mirranol A, seguido de oxidación del alcohol secundario y a continuación reacción de desprotección del alcohol primario para dar (+)-Mirranona A, y
- (vi) En su caso reacción de oxidación del alcohol primario hasta ácido carboxílico del compuesto (+)-Mirranona A para dar (+)-Mirranona B, y
- (vii) En su caso oxidación del alcohol primario del compuesto **12** y a continuación desprotección de los alcoholes secundario y terciario para dar el Mirranol B.

La etapa (i) de biotransformación del compuesto drimanodiol I para dar el compuesto **7a** se puede hacer fácilmente utilizando cualquier hongo filamentoso tales como *Fusarium fujikuroi*, *Rhizopus arrizus*, *Mucor plumbeus*, *A. niger*, que originan hidroxilaciones por funcionalización de CH_2 en esqueletos terpénicos [Bicas, J. Lemos; D., Ana Paula; P., Glaucia M. *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 4518-4531]. En una realización preferente se utiliza el *M. plumbeus*.

De la biotransformación resultan dos nuevos compuestos, el compuesto **7a** y el compuesto **7b** objeto también de la presente invención, de los cuales el compuesto **7a** se utiliza como intermedio de síntesis en la obtención de los compuestos (+)-mirrhanol C, (+)-mirrhanol A, (+)-mirrhanona A, (+)-mirrhanona B y (+)-mirrhanol B. Las proporciones relativas de estos compuestos dependen de las condiciones de incubación utilizadas, en particular del tiempo de incubación con *M. plumbeus*, como se ejemplifica a continuación en la tabla 1:

Tiempo de incubación	7a	7b
16 horas	38.3 %	-
24 horas	40.9 %	2.6 %
24 horas	50.6 %	-
60 horas	18.0 %	8.4 %
6 días	14.5 %	21.5 %

Tabla 1

Desde el punto de vista del procedimiento de la invención es evidente que las condiciones de biotransformación más interesantes con *M. plumbeus* son periodos cortos (16 y 24 horas), pues aparte de que son las que menos tiempo consumen, proporcionan los mejores rendimientos para el triol deseado **7a**.

El compuesto de partida drimanodiol I puede obtenerse fácilmente a partir de compuestos naturales y rutas de síntesis bien conocidas, por ejemplo a partir de (-)-esclareol (70 %, en 3 pasos), (Barrero A. F., Manzaneda E. A., Altarejos J., Salido S., Ramos J. M., J. Simmonds M. S., Blaney W. M., Tetrahedron 1995, 51, 7435–7450) de (-)-esclareolida (80 %, en dos pasos) (George, J. H.; Baldwin, J. E.; Adlington, R. M. Org. Lett. 2010, 12, 2394-2397) o de farnesol (resolución cinética tras ciclación electrofílica, (8%, en dos pasos) (Tanimoto H., Oritani T., Tetrahedron: Asymmetry 1996, 7,1695–1704).

El procedimiento de la invención comprende además la obtención del compuesto **6** a partir del compuesto **7a** mediante las siguientes etapas:

- Reacción de protección del alcohol primario del compuesto **7a** con un grupo protector G1,
- Reacción de protección del alcohol secundario y terciario con uno o dos grupos protectores G2 y G3, bien de manera simultánea o bien de forma consecutiva siendo G2 y G3 iguales o diferentes respectivamente,
- Reacción de desprotección del grupo protector G1
- Oxidación del alcohol primario a aldehído, y
- Olefinación del aldehído para dar el compuesto **6**.

Es decir, se protege en la etapa a) selectivamente el triol formando el correspondiente compuesto II que presenta el grupo protector G1 donde G1 puede ser cualquier grupo protector de alcohol primario, que sea voluminoso y presente problemas para acceder a los alcoholes secundario y terciario de la molécula. Dicho grupo puede ser fácilmente seleccionado por un experto. A continuación, en la etapa b) el -OH en C-3 se protege con un grupo protector G2 y de forma simultánea con el mismo grupo protector G2 se protege el alcohol terciario, o alternativamente se protegen los alcoholes secundario y terciario de forma consecutiva, esto es se protege primero el alcohol secundario con un grupo protector G2 y posteriormente el alcohol terciario se protege con un grupo G3 siendo G2 y G3 diferentes entre sí. El grupo G2 y en su caso el G3 deben ser ortogonales con el grupo G1. En una realización preferente el alcohol primario se protege como pivaloato, con el cloruro de pivaloilo. En otra realización preferente el alcohol secundario se protege en forma de su t-butildimetilsilil derivado. En otra realización preferente el alcohol terciario se protege con cloruro de metoxietoximetilo (MEMCl). En otra realización preferente el alcohol secundario y el terciario se protegen con MEMCl. En la etapa c) se desprotege el alcohol primario de forma convencional por ejemplo mediante reducción con LiAlH₄ en THF a 0°C, o por saponificación en medio básico, por ejemplo con carbonato de potasio. En la etapa d) se lleva a cabo la oxidación del alcohol primario hasta aldehído mediante cualquier proceso de oxidación bien conocido para un experto tal como una oxidación con el reactivo de Dess-Martin en diclorometano como disolvente bajo atmósfera inerte, con tetra-n-propilamonio Perrutenato (TPAP) o con el reactivo de Swern. En una realización preferente la oxidación se realiza con el reactivo de Swern (cloruro de oxalilo, dimetil sulfóxido, y trietilamina en diclorometano como disolvente, en atmósfera inerte a -78 °C). Posteriormente en e) se lleva a cabo la olefinación que introduce el resto vinílico utilizando el reactivo de Tebbe o la condensación de Wittig, con bromuro de metiltrifenilfosfonio, utilizando como base tert-butoxido potásico en tolueno a 0°C, o bien la misma sal de fosfonio utilizando como base BuLi en THF a -78°C, ambas condiciones bajo atmósfera inerte, y preferiblemente mediante la condensación de Wittig, llegando finalmente al compuesto **6**.

El procedimiento de la invención comprende además la obtención del compuesto **9** que se obtiene mediante las siguientes etapas:

- 5 A. Transformación de un compuesto de fórmula **11** donde X es un grupo saliente adecuado tal como acetato o bromuro, por alquilación con un fragmento acetilénico de fórmula $\text{LiH}_2\text{CCCTMS}$ para dar el compuesto **10**,
y
- B. Reacción de carbometalación de Negishi del compuesto **10** para dar el compuesto **9**.

La etapa (ii) del procedimiento de la invención consiste en la condensación del compuesto **6** con el compuesto **9** por reacción de Suzuki-Miyaura que comprende la obtención de un alquilborano derivado del compuesto **6** y acoplamiento del mismo en presencia de un complejo de paladio con el compuesto **9**, para dar el compuesto **11**. Las condiciones de la reacción de Suzuki-Miyaura son las convencionales para este tipo de reacciones. En una realización particular se emplea el reactivo 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN) para formar el alquilborano derivado y un complejo de paladio, como el 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio (II) ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$), aunque otros complejos de Pd(0), como por ejemplo $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ también puede emplearse.

10 El compuesto **11** a continuación puede en su caso tratarse con cualquier agente convencional para la desprotección de los alcoholes secundario y terciario del compuesto **11** para dar (+)-Mirranol C, por ejemplo hidrólisis en medio ácido.

En su caso el compuesto **11** puede ser sometido a una reacción de oxidación alílica para dar el compuesto **12**. En una realización particular se utiliza cloruro de fenil selenio en condiciones catalíticas y n-clorosuccinimida, bajo atmósfera inerte en un disolvente adecuado como diclorometano, seguido de hidrólisis con nitrato de plata (AgNO_3), colidina en un disolvente adecuado como la mezcla acetona/agua. A continuación se lleva a cabo la desprotección de los alcoholes secundario y terciario del compuesto **12** de forma convencional en un medio ácido para dar (+)-Mirranol A.

20 En su caso el (+)-Mirranol A se puede transformar en la (+)-Mirranona A mediante las etapas de protección selectiva del alcohol primario del (+)-Mirranol A, con un reactivo voluminoso tipo éster o éter, que tenga impedimento a reaccionar con los alcoholes secundario y terciario, por ejemplo el cloruro de tert-butilililo (TBSCI), seguido de oxidación del alcohol secundario a cetona con un oxidante adecuado. La oxidación puede hacerse por ejemplo con el reactivo de Dess-Martin, con TPAP, o con el reactivo Swern. La desprotección del alcohol primario en condiciones ácidas da el compuesto (+)-Mirranona A.

25 En su caso la (+)-Mirranona A se transforma en la (+)-Mirranona B por reacción de oxidación del alcohol primario a ácido con un reactivo adecuado. Esta oxidación se puede llevar a cabo de diversas formas convencionales entre las que cabe citar una oxidación de Swern, o con el reactivo de Dess-Martin, TPAP, o seguido de oxidación de Pinnick con clorito sódico. Asimismo se puede llevar a cabo oxidando el alcohol a ácido carboxílico en un único paso utilizando permanganato potásico o el reactivo de Jones por ejemplo.

30 En su caso el procedimiento comprende la transformación del compuesto **12** en (+)-Mirranol B, que comprende la oxidación del alcohol primario hasta aldehído por ejemplo utilizando el reactivo de Dess-Martin en diclorometano bajo atmósfera inerte a 0°C; oxidación del aldehído obtenido con clorito de sodio previa disolución del compuesto en una mezcla de tert-butil alcohol, sodio dihidrogenofosfato en agua y 2-metil-2-buteno a 0°C, para dar el ácido, y desprotección de los hidroxilos secundario y terciario.

35 En otro aspecto la invención se relaciona con un nuevo compuesto **7a**, intermedio en el procedimiento de la invención.

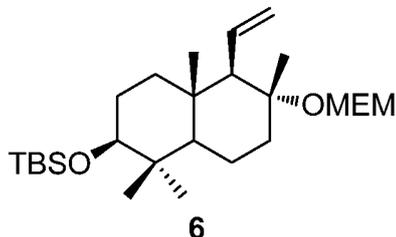
40 En un aspecto adicional la invención se relaciona con un nuevo compuesto **7b**, un producto secundario de reacción que sin embargo puede transformarse fácilmente en el intermedio de interés **7a** mediante un procedimiento de transformación que constituye un aspecto más de la presente invención. En una realización particular de este procedimiento de transformación, se utiliza NaBH_4 en presencia de un disolvente, por ejemplo metanol.

45 En otro aspecto la invención se relaciona con el empleo del nuevo compuesto **7a** en la preparación de uno o más compuestos seleccionados de entre (+)-mirranol C, (+)-mirranol A, (+)-mirranona A, (+)-mirranona B y (+)-mirranol B.

MODOS DE REALIZACIÓN DE LA INVENCION

50 A continuación se presentan ejemplos ilustrativos de la invención que se exponen para una mejor comprensión de la misma y en ningún caso deben considerarse una limitación del alcance de la misma.

Ejemplo

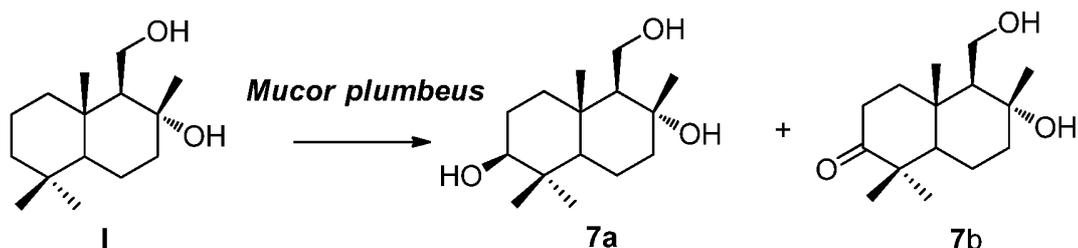
Obtención del ((2*S*,4*aS*,5*R*,6*R*)-6-((2-metoxietoxi)metoxi)-decahidro-1,1,4*a*,6-tetrametil-5-vinilnftalen-2-iloxi)(*tert*-butyl)dimetilsilano **6:**

5 En primer lugar se llevó a cabo la biotransformación del compuesto drimanodiol I de partida para dar el compuesto **7a** con *Mucor plumbeus* durante 24 horas obteniéndose un rendimiento del 50,6%. Para ello esporas de la estirpe de *Mucor plumbeus* 4740 ATCC se inocularon en 200 mL de medio de cultivo autoclavado dispuesto en matraces de 500 mL. El medio de cultivo líquido contenía 10 g de agua de macerado de maíz ("*Corn steep liquor*"), 2 g de NaNO₃, 0,5 g de KCl, 0,5 g de MgSO₄·7H₂O, 0,02 g de FeSO₄·7H₂O, 30 g de glucosa y 1 g de K₂HPO₄ por litro de agua destilada. Tras la inoculación se incubó el hongo a 27°C y con agitación de 250 rpm durante 3 días. Una vez crecido el hongo se añadió el sustrato a biotransformar disuelto en etanol (40 mg/0,2 mL) y 0,04 mL de Tween-80. Finalizada la biotransformación se separó el micelio del caldo de cultivo por filtración y finalmente el filtrado se extrajo con acetato de etilo.

15 La biotransformación del drimanodiol I, con *M. plumbeus* condujo a la formación de dos productos, el alcohol **7a** y la cetona **7b**, que fueron caracterizados:

3β-hidroxi,8α,11 drimanodiol (**7a**): Sólido blanco, pf. 199-203 °C; [α]_D²⁵ = +2,25° (c 0,4, CH₃OH); IR v_{max} 3256 (OH) cm⁻¹; ¹HRMN (CD₃OD, 400Mhz) δ 3,89 (1H, dd, J= 10,9, 8,3 Hz), 3,82 (1H, dd, J= 11,0, 4,5 Hz), 3,18 (1H, dd, J= 10,5, 5,9 Hz, H-3), 1,84 (1H, dt, J=12,5, 3,2 Hz), 1,79 (1H, dt, J=13,2, 3,5 Hz), 1,52 (1H, dt, J= 13,3, 3,6 Hz), 1,44 (1H, dd, J=8,2, 4,1 Hz), 1,26 (3H, s), 0,99 (3H, s), 0,96 (1H, dd, J=12,2, 2,3 Hz), 0,85 (3H, s), 0,76 (3H, s); ¹³C RMN (CD₃OD, 100 Mhz) δ 79,3, 74,8, 61,7, 60,9, 56,5, 44,7, 39,9, 39,5, 38,4, 28,8, 27,9, 24,5, 20,9, 16,4, 16,2. EMAR (FAB) C₁₅H₂₈O₃Na m/z 279,1936.

25 3-ceto-8α, 11 drimanodiol (**7b**): pf. 188-197 °C; [α]_D²⁵ = +5,34° (c 1, CHCl₃); IR v_{max} 3346 (OH), 1704 (C=O) cm⁻¹; ¹HRMN (CDCl₃, 300Mhz) δ 3,94 (1H, dd, J= 10,9, 9,8 Hz), 3,87 (1H, dd, J= 10,9, 3,4 Hz), 2,49 (2H, m), 1,37 (3H, s), 1,11 (3H, s), 1,01 (3H, s), 0,85 (3H, s) ¹³C RMN (CDCl₃, 75Mhz) δ 217,3, 74,4, 61,1, 59,2, 54,3, 47,2, 43,2, 38,7, 36,9, 33,8, 27,2, 23,9, 21,2, 21,1, 15,9. EMAR (FAB) C₁₅H₂₆O₃Na m/z 277,1781.



Biotransformación del esqueleto drmánico I

A partir del triol **7a** se obtuvo el intermedio sintético **6**, para lo que se protegió selectivamente el triol utilizando cloruro de pivaloilo en piridina a 0°C, formando el correspondiente pivaloato primario II en un 76%. A continuación, el OH en C-3 se protegió en forma de su *t*-butildimetilsilil derivado, con cloruro de *t*-butildimetilsililo, en dimetilformamida (DMF), dimetilaminopiridina (DMAP) e imidazol a temperatura ambiente en un 91%, y se introdujo en el hidroxilo terciario el grupo MEM por reacción con cloruro de metoxietoximetilo (CIMEM), en *N,N'*-diisopropiletilamina (DIPEA) y dimetilformamida (DMF). Se liberó entonces el alcohol primario con hidruro de litio y aluminio en THF a 0° C.

35 A continuación al alcohol primario **IV** (0,35 mmol) se le adicionó (300 mg, 0,708 mmol) Dess-Martin en CH₂Cl₂ (6 mL) a temperatura ambiente y atmósfera de argón. Tras 1 hora se diluyó en *t*-butil metil éter (TBME) (150 mL), se lavó con una disolución de Na₂S₂O₃·NaHCO₃ (4 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El crudo resultante se cromatografió en columna de gel de sílice (H:TBME, 1:1). Este aldehído (0,610 mmol) se disolvió en tolueno perfectamente seco (2,5 ml) que se adicionó sobre una disolución de bromuro de metiltrifenilfosfonio (653 mg, 1,83 mmol) y *tert*-butóxido potásico (205 mg, 1,83 mmol) a 0°C y dejando

ES 2 391 735 B1

evolucionar hasta temperatura ambiente. Una vez terminado el producto de partida, se añadió hexano para que precipite el óxido de trifenilfosfina, se filtró sobre un buchner y se cromatografía en columna utilizando una mezcla hexano:t-butil metil éter (3:1)

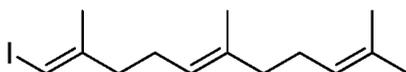
$[\alpha]_D^{20} = -5.4$ (c 1,0, CH_2Cl_2);

- 5 IR (película): 3443, 2933, 2855, 2096, 1641, 1461, 1387, 1251, 1130, 1096, 1040, 916, 834, 772 cm^{-1} ;
- $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 5,77 (dt, $J = 16,7, 10,3$ Hz, 1H), 5,13 (dd, $J = 10,3, 2,5$ Hz, 1H), 4,99 (dd, $J = 16,7, 2,5$ Hz, 1H), 4,80 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,71 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,65 (m, s8 2H), 3,51 (t, $J = 4,8$, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,18 (dd, $J = 11,3, 4,4$ Hz, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,80 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 1,68-1,24 (m, 6H), 1,28 (s, 3H), 0,99-0,80 (m, 2H), 0,89 (s, 6H), 0,87 (s, 9H), 0,72 (s, 3H), 0,01 (s, 6H);
- 10 $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 134,8, 119,0, 89,0, 79,3, 78,6, 71,9, 66,3, 64,4, 58,9, 54,6, 40,4, 39,4, 38,9, 37,5, 28,6, 27,5, 25,9 (3C), 21,3, 19,9, 18,1, 16,3, 15,9, -3,81, -4,96.

HRFABMS: calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{50}\text{O}_4\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 477.3375, encontrado 477.3376.

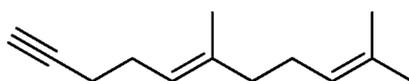
Se obtuvo el compuesto **6** con un 85% de rendimiento para los dos últimos pasos.

Obtención del sintón acíclico: ((2E,6E,10E)-11-Iodo-2,6,10-trimetilundeca-2,6,10-trien) (9):



9

- 15 A una solución de 1-(trimetilsilil)-1-propino (3 mL, 19,8 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (12 mL) a -20°C se le añadió *n*-butil litio (*n*BuLi) (2,0 M, 9,9 mL, 19,8 mmol). A los 30 min de reacción se le adicionó bromuro de geranilo (836 mg, 2,4 mmol) en THF (5,6 mL). Después de 10 min, se diluyó con TBME (2 x 20 mL), se lavó con NaHCO_3 (3 x 15 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El crudo fue tratado con fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) (1,0 M in THF, 1,7 mL) a temperatura ambiente y con atmósfera inerte. Tras 30 min, se diluyó con TBME (2 x 20 mL), se lavó con NaHCO_3 saturado (3 x 15 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El crudo resultante se cromatografió en columna de gel de sílice (H:TBME, 1:1) obteniéndose 322 mg 70% de (10): (2E,6E)-2,6-dimetil-11-(trimetilsilil)undeca-2,6-dien-10-in:
- 20



10

- 25 IR (película): 3350, 3034, 2919, 2857, 1668, 1436, 1383 1010 cm^{-1} ;
- $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 5,37 (t, 1H, $J = 6,4$ Hz), 5,18 (t, 1H, $J = 6,9$ Hz), 2,25, 1,93 (t, $J = 2,5$ Hz, 2H), 1,65 (s,3H), 1,62 (s,3H), 1,57(s,1H);
- $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ 136,3, 134,8, 125,8, 122,8, 84,5, 68,9, 39,2, 27,1, 26,0, 18,9, 16,0, 13,7.
- 30 A una disolución de zirconoceno dicloruro (2141 mg, 7,32 mmol) en CH_2Cl_2 (3,4 mL) a temperatura ambiente y atmósfera de argón, se le adicionó trimetilaluminio en heptano (2M en heptano, 4,9 mL, 8,79 mmol). Después de 15 min, se enfrió a 0°C y se le adicionó el alquino **10** (325 mg, 1,69 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 (6 mL), la disolución era de color amarillo limón. Tras 6 horas a 0°C , se enfrió a -30°C , y se le adicionó I_2 (869 mg, 3,42 mmol) en THF (2 mL) se deja a 0°C . Se diluyó con TBME (3 x 20 mL), se lavó con NaHCO_3 saturado (2 x 15 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El crudo resultante se cromatografió en columna de gel de sílice (H:TBME, 1:2) obteniéndose 464 mg 82% de (9).
- 35 IR 3419, 2919, 2850, 1644, 1442 cm^{-1}
- $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 5,86 (s, 1H), 5,37 (t, $J=6,9\text{Hz}$, 1H), 5,07 (t, $J=6,9\text{Hz}$, 1H), 2,22 (t, $J=7,9\text{Hz}$, 2H), 2,10 (m, 4H), 2,01 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 1,83 (s,3H), 1,66 (s, 3H), 1,57 (s, 3H);
- 40 $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ 148,5, 136,4, 135,5, 126,6, 123,9, 75,1, 69,3, 39,6, 39,4, 28,2, 26,3, 24,1, 16,1, 13,7.

Acoplamiento de Suzuki-Miyaura. Síntesis de mirrhanoles

Al compuesto **6** (240 mg, 0,527 mmol) se le adicionó una disolución de 9-BBN (3,16 mL, 0,5 M en THF) y fue agitada a reflujo durante 4 horas bajo atmosfera inerte. Esta disolución fue transferida por cánula a otro matraz conteniendo una mezcla del yoduro vinílico **9** (0,652 mmol), Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (53 mg, 0,065 mmol), AsPh₃ (29 mg, 0,097 mmol), Cs₂CO₃ (664 mg, 2,04 mmol) y agua (0,375 mL, 15 mmol) en DMF (7,5 mL). Después de 30 minutos, la reacción marrón se diluye en agua y se extrae tres veces con *t*-BuOMe. La fase orgánica fue lavada con agua, salmuera y secada sobre Na₂SO₄. Se concentró el producto y se cromatografió en sílica gel (hexano: *t*-BuOMe, 6:1) dando el producto en un 90% de rendimiento. A una disolución del producto de acoplamiento anterior (0,271 mmol), ácido acético al 80% (4,2 ml) en THF (2,8 ml) le fue gradualmente adicionado HCl 2M (0,7 ml) a temperatura ambiente. Se dejó en agitación durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera y fue extraído con *t*-BuOMe, lavado con NaHCO₃ y secado sobre Na₂SO₄. Se evaporó el disolvente orgánico y se cromatografió el producto en sílica gel (hexano: *t*-BuOMe, 3:1) obteniéndose el producto anti-tumoral mirrhanol C en un 80 % de rendimiento para el paso de desprotección.

[α]²⁰_D +6 (c 0,0045, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 5,16 (1H, t, J = 7,3 Hz, H-13), 5,12 (1H, t, J = 7,3 Hz, H-17), 5,11 (1H, t, J = 7,3 Hz, H-21), 3,24 (1H, dd, J = 11,6, 4,6 Hz, H-3), 2,08 (2H, m, H-12), 2,05 (2H, m, H-16), 2,05 (2H, m, H-20), 2,00 (2H, m, H-15), 2,00 (2H, m, H-19), 1,89 (1H, m, H-7a), 1,73 (1H, m, H-1a), 1,69 (3H, s, H-30), 1,67 (1H, m, H-2a), 1,65 (1H, m, H-6a), 1,62 (3H, s, H-27), 1,61 (3H, s, H-28), 1,61 (3H, s, H-29), 1,59 (1H, m, H-2b), 1,46 (1H, m, H-11a), 1,38 (1H, m, H-7b), 1,31 (1H, m, H-11b), 1,15 (3H, s, H-26), 1,14 (1H, m, H-1b), 1,13 (1H, m, H-6b), 1,03 (1H, m, H-9), 1,00 (3H, s, H-24), 0,91 (1H, m, H-5), 0,81 (3H, s, H-25), 0,77 (3H, s, H-23); ¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz) δ 135,5 (C, C-14), 135,1 (C, C-18), 131,4 (C, C-22), 125,4 (CH, C-13), 124,5 (CH, C-21), 124,3 (CH, C-17), 78,9 (CH, C-3), 74,0 (C, C-8), 61,3 (CH, C-9), 55,1 (CH, C-5), 44,5 (CH₂, C-7), 39,9 (CH₂, C-15), 39,9 (CH₂, C-19), 39,0 (C, C-4), 38,9 (C, C-10), 38,0 (CH₂, C-1), 31,4 (CH₂, C-12), 28,2 (CH₃, C-24), 27,3 (CH₂, C-2), 26,8 (CH₂, C-16), 26,8 (CH₂, C-20), 25,8 (CH₃, C-30), 25,7 (CH₂, C-11), 23,9 (CH₃, C-26), 20,3 (CH₂, C-6), 17,8 (CH₃, C-29), 16,3 (CH₃, C-27), 16,1 (CH₃, C-28), 15,6 (CH₃, C-25), 15,5 (CH₃, C-23); C₃₀H₅₂O₂Na, (TOF-MS) 467,3865.

El compuesto (+)-mirrhanona B se obtuvo por oxidación hasta ácido del alcohol terminal de la cadena poliprenada en dos etapas sobre el compuesto (+)-mirrhanona A. Primero se oxidó el alcohol primario hasta aldehído con 2 equivalentes del reactivo de Dess-Martin, en diclorometano bajo atmosfera inerte a 0°C. A continuación el aldehído obtenido en la reacción anterior se trató con 8 equivalentes de clorito de sodio previa disolución del compuesto en una mezcla de *tert*-butil alcohol, sodio dihidrogenofosfato (6 equiv) en agua y 2-metil-2-buteno a 0°C.

El (+)-mirrhanol B se obtuvo a partir del compuesto mirrhanona B al reducir estereo y quimioselectivamente el carbonilo en posición C-3, en un 61% con NaBH₄.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de un compuesto seleccionado del grupo formado por (+)-mirrhanol C, (+)-mirrhanol A, (+)-mirrhanona A, (+)-mirrhanona B y (+)-mirrhanol B,

que comprende las siguientes etapas:

- (i) Biotransformación del compuesto drimanodiol I con un hongo filamentoso para dar el compuesto **7a**,
- 5 (ii) Condensación del compuesto **6** con el compuesto **9** por reacción de Suzuki-Miyaura que comprende la obtención de un alquilborano derivado del compuesto **6** y acoplamiento del mismo en presencia de un complejo de paladio con el compuesto **9**, para dar el compuesto **11**, y a continuación
- (iii) En su caso reacción de desprotección de los alcoholes secundario y terciario del compuesto **11** para dar (+)-Mirranol C, y
- 10 (iv) En su caso reacción de oxidación alílica del compuesto **11** para dar el compuesto **12**, seguido de desprotección de los alcoholes secundario y terciario del compuesto **12** para dar (+)-Mirranol A, y
- (v) En su caso reacción de protección del alcohol primario del (+)-Mirranol A, seguido de oxidación del alcohol secundario y a continuación reacción de desprotección del alcohol primario para dar (+)-Mirranona A, y
- 15 (vi) En su caso reacción de oxidación del alcohol primario del compuesto (+)-Mirranona A para dar (+)-Mirranona B, y
- (vii) En su caso oxidación del alcohol primario del compuesto **12** y a continuación desprotección de los alcoholes secundario terciario para dar el Mirranol B.

2. Procedimiento según la reivindicación 1 en el que la etapa (i) se lleva a cabo con el hongo filamentoso *Mucor plumbeus*.

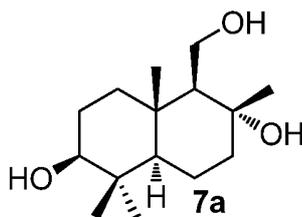
20 3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, que comprende además la obtención del compuesto **6** a partir del compuesto **7a** mediante las siguientes etapas:

- a. Reacción de protección del alcohol primario del compuesto **7a** con un grupo protector G1,
- b. Reacción de protección del alcohol secundario y terciario con uno o dos grupos protectores G2 y G3 de manera simultánea o consecutiva siendo G2 y G3 iguales o diferentes respectivamente,
- 25 c. Reacción de desprotección del grupo protector G1
- d. Oxidación del alcohol primario a aldehído, y
- e. Olefinación del aldehído para dar el compuesto **6**,

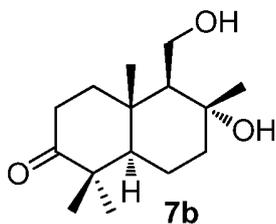
4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el compuesto **9** se obtiene mediante las siguientes etapas:

- 30 A. Transformación de un compuesto de fórmula **11** donde X es un grupo saliente por alquilación con un fragmento acetilénico de fórmula $\text{LiH}_2\text{CCCTMS}$ para dar el compuesto **10**,
- B. Reacción de carbometalación de Negishi del compuesto **10** para dar el compuesto **9**.

5. Compuesto **7a**.



6. Compuesto **7b**.



7. Procedimiento para transformar el compuesto **7b** en **7a** que comprende tratar el mismo con NaBH_4 en presencia de un disolvente.

5 8. Uso del compuesto **7a** en preparación de los compuestos por (+)-mirrhanol C, (+)-mirrhanol A, (+)-mirrhanona A, (+)-mirrhanona B y (+)-mirrhanol B.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

21 N.º solicitud: 201231165

22 Fecha de presentación de la solicitud: 20.07.2012

32 Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

5 Int. Cl. : Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	56 Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	DOMINGO, V. et al. "Enantioselective Total Synthesis of the Potent Anti-inflammatory (+)-Myrrhanol A". Journal of the Organic Chemistry 2009, Volumen 74, Número 16, páginas 6151-6156. [Disponible en línea el 06.07.2009]. Ver página 6151, resumen; página 6152, esquema 2; página 6153, esquema 4.	1-8
A	ARANDA, G. et al. "Microbial transformation of Diterpenes: Hydroxylation of Sclareol, Manool and Derivatives by <i>Mucor plumbeus</i> ". Tetrahedron 1991, Volumen 47, Número 39, páginas 8339-8350. Ver página 8339, resumen; página 8341, figura.	1-8
A	CRAVOTTO, G. et al. "Farnesyloxy coumarins, a new class of squalene-hopene cyclase inhibitors": Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2004, Volumen 14, páginas 1931-1934. Ver página 1931, figura 1, compuestos 6 y 8.	1-8
A	MAURS, M. et al. "Microbial hydroxylation of natural drimenic lactones". Phytochemistry 1999, Volumen 52, páginas 291-296. Ver página 291, resumen; página 292, tabla 1 y figura.	1-8
A	VAN TAMELEN, E. E. et al. "Synthesis of polyenes with preformed A-B ring systems for Cyclization studies in the tetracyclic terpenoid series." Journal of the American Chemical Society 1974, Volumen 96, Número 7, páginas 2253-2255. Ver página 2253, párrafo 1, compuestos 1 y 3a; página 2254, columna 2, párrafo 2.	1-8
A	MATSUDA, H. et al. "Absolute Stereostructures of Polypodane-Type Triterpenes, Myrrhanol A and Myrrhanone A, from Guggul-Gum Resin (the resin of <i>Balsamodendron mukul</i>)". Chemical & Pharmaceutical Bulletin, Octubre 2004, Volumen 52, Número 10, páginas 1200-1203. Ver página 1201, cuadro 1; páginas 1202-1203, Parte Experimental.	1-8
A	AHMED, A.A. et al. "Ferulsinaic acid, a sesquiterpene coumarin with a rare carbon skeleton from <i>Ferula species</i> ". Phytochemistry 2007, Volumen 68, páginas 680-687. [Disponible en línea el 26.01.2007]. Ver página 680, resumen; página 680, columna 2, párrafo 2; página 681, figura, compuesto 4.	1-8

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 n.º:

Fecha de realización del informe

15.11.2012

Examinador

G. Esteban García

Página

1/5

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C12P7/18 (2006.01)

C12P7/26 (2006.01)

C12P7/42 (2006.01)

C07C35/36 (2006.01)

C07C49/513 (2006.01)

C07C49/743 (2006.01)

C07C57/03 (2006.01)

C12R1/785 (2006.01)

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

C12P, C07C, C12R

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

EPODOC,WPI,TXTE,REGISTRY,HCAPLUS,BIOSIS,NPL,XPESP,MEDLINE,EMBASE,PUBCHEM,CHEMSPIDER

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 15.11.2012

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-8	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-8	SI
	Reivindicaciones	NO

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	DOMINGO, V. et al. Journal of the Organic Chemistry 2009, Vol. 74, Nº 16, pp. 6151-6156.	06.07.2009
D02	ARANDA, G. et al. Tetrahedron 1991, Vol. 47, Nº 39, pp. 8339-8350.	1991
D03	CRAVOTTO, G. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2004, Vol. 14, pp. 1931-1934.	2004

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 preparación de un compuesto seleccionado entre (+)-mirrhanol C, (+)-mirrhanol A, (+)-mirrhanona A, (+)-mirrhanona B y (+)-mirrhanol B, que comprende una hidroxilación enzimática; los compuestos intermedios **7a** y **7b**; un procedimiento de transformación de **7b** en **7a**; y el uso del compuesto **7a** en la preparación de los compuestos (+)-mirrhanol C, (+)-mirrhanol A, (+)-mirrhanonona A, (+)-mirrhanona B y (+)-mirrhanol B.

El documento D01, que se considera el más cercano a la invención, divulga un procedimiento para la preparación de (+)-mirrhanol A, (+)-mirrhanonona A, (+)-mirrhanonona B y (+)-mirrhanol B, que comprende un acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura entre un sintón bicíclico y un yoduro vinílico acrílico (ver página 6151, resumen) y que transcurre a través de un trialcohol protegido selectivamente (derivado del compuesto **7a** de la solicitud) que presenta el esqueleto bicíclico de mirrhanol. Así, el derivado monoprotectido **9** da lugar al correspondiente compuesto diprotectido **10**, que permite obtener el alilderivado **11** (compuesto **6** de la solicitud) (ver página 6152, esquema 2), el cual, por acoplamiento de Suzuki-Miyaura con el yoduro vinílico **15** (equivalente al compuesto **9** de la solicitud, con un grupo hidroxilo terminal adicional) proporciona el compuesto **16**, que posee los grupos hidroxilos protegidos y que tras ser desprotegido ofrece (+)-mirrhanol A (página 6153, esquema 4). La protección del alcohol primario del (+)-mirrhanol A, seguida de oxidación del alcohol secundario y desprotección del alcohol primario da lugar a (+)-mirrhanona A (etapa v del procedimiento de la invención), que a su vez, tras oxidación del alcohol primario, se transforma en (+)-mirrhanona B (etapa vi del procedimiento de la invención).

La principal diferencia existente entre el procedimiento divulgado en D01 y el procedimiento de la invención es que en este último la primera etapa consiste en la introducción mediante un proceso enzimático del hidroxilo secundario en posición 2 del sintón bicíclico a partir de drimanodiol, lo que da lugar al compuesto trihidroxilado **9**, mientras que en el documento D01 el derivado protegido de este trialcohol se obtiene a partir de acetato de farnesilo, tras diversas modificaciones que culminan con la ciclación de un compuesto trihidroxilado **5a**, que ya cuenta por tanto con el hidroxilo secundario.

El documento D02 divulga un procedimiento para la hidroxilación de diversos diterpenos, como son esclareol, manool y sus derivados, por medio de *Mucor plumbeus* (ver página 8339, resumen). Los compuestos de partida comparten el mismo esqueleto bicíclico que el drimanool **1** de la invención, pero se diferencian en los sustituyentes presentes en posición 9 (posición 5 en el compuesto **1** de la solicitud). El tratamiento del diol **1** con *Mucor plumbeus* permite introducir de forma selectiva un grupo hidroxilo secundario en posición **3**, la misma posición hidroxilada en la etapa i del procedimiento de la invención (ver página 8341, figura).

El documento D03 divulga una serie de prenil- y preniloxi cumarinas naturales, así como algunos derivados sintéticos, entre los que se encuentran la samarcandina (compuesto **6**) y la samarcandona (compuesto **8**), que presentan el mismo núcleo central que los compuestos **7a** y **7b** de la solicitud, respectivamente, pero que se diferencian de éstos en que el grupo hidroxilo primario se encuentra eterificado con un resto de cumarina (ver página 1931, figura 1).

Los documentos citados muestran tan 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 un procedimiento para la preparación de un compuesto seleccionado entre (+)-mirrhanol C, (+)-mirrhanol A, (+)-mirrhanona A, (+)-mirrhanona B y (+)-mirrhanol B, que comprende una hidroxilación enzimática (reivindicación 1); ni hacia los compuestos intermedios **7a** y **7b**, que tienen los grupos hidroxilo libres (reivindicaciones 5 y 6); y, por tanto, tampoco hacia un procedimiento de transformación de **7b** en **7a** (reivindicación 7); ni hacia el uso del compuesto **7a** en la preparación de los compuestos (+)-mirrhanol C, (+)-mirrhanol A, (+)-mirrhanona A, (+)-mirrhanona B y (+)-mirrhanol B (reivindicación 8).

Por tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones **1-8** reúne los requisitos de novedad y actividad inventiva exigidos por los Artículos 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.