

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 563 602**

21 Número de solicitud: 201400746

51 Int. Cl.:

**C07C 61/39** (2006.01)

**C07C 67/347** (2006.01)

**C07C 69/753** (2006.01)

**C07C 43/21** (2006.01)

**C07C 50/30** (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

15.09.2014

43 Fecha de publicación de la solicitud:

15.03.2016

Fecha de la concesión:

14.12.2016

45 Fecha de publicación de la concesión:

21.12.2016

73 Titular/es:

UNIVERSIDAD DE GRANADA (80.0%)  
Hospital Real Avda. del Hospicio s/n  
180701 Granada (Granada) ES y  
UNIVERSITÉ ABDELMALEK ESSAÂDI (20.0%)

72 Inventor/es:

ÁLVAREZ DE MANZANEDA ROLDÁN, Enrique;  
CHAHBOUN KARIMI, Rachid;  
IBN MANSOUR, Ahmed;  
CHAYBOUN, Ikram y  
BOULIFA, Etthair

54 Título: **Procedimiento para la preparación de merosesquiterpenos mediante cicloadición de Diels-Alder de dienos derivados de diterpenos**

57 Resumen:

Procedimiento para la preparación de merosesquiterpenos mediante cicloadición de diels-alder de dienos derivados de diterpenos.

La presente invención describe un procedimiento para la obtención de merosesquiterpenos, más concretamente drimenilbencenos y drimenilnaftoquinonas, mediante una reacción de Diels Alder entre un dieno derivado de un diterpeno y un dienófilo.

ES 2 563 602 B1

## DESCRIPCIÓN

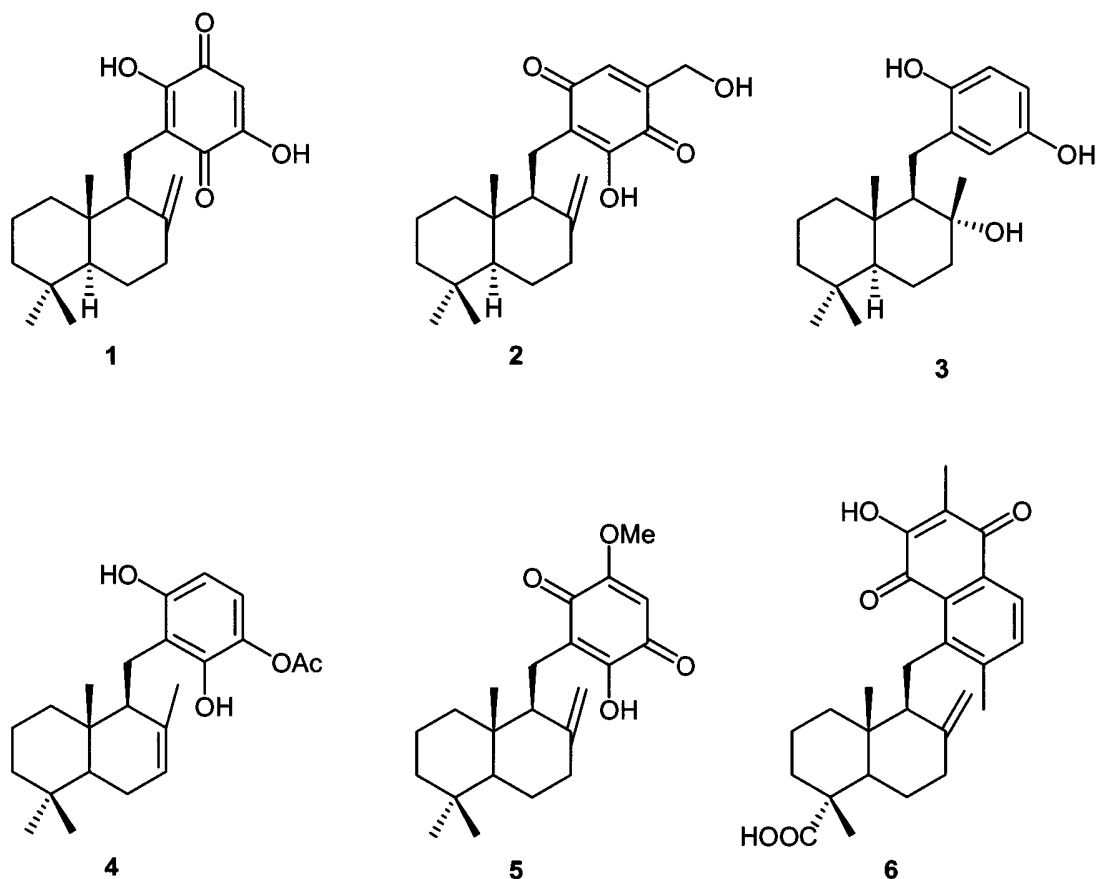
**PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE MEROSSESQUITERPENOS MEDIANTE  
CICLOADICIÓN DE DIELS-ALDER DE DIENOS DERIVADOS DE DITERPENOS****CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se encuadra dentro del campo de la síntesis orgánica, en particular, de compuestos con estructuras similares a las estructuras de compuestos naturales biológicamente activos. Más particularmente, se refiere a un nuevo procedimiento de síntesis de compuestos merosesquiterpénicos, en particular drimenilbencenos y drimenilnaftoquinonas, mediante cicloadición de Diels Alder, utilizando un dieno derivado de un diterpeno y un dienófilo.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

Un importante grupo de productos naturales biológicamente activos, en su mayoría de origen marino, presenta en su estructura una unidad sesquiterpénica unida a un resto aromático, normalmente fenólico o quinónico, y recibe el nombre de merosesquiterpenos [R. J. Capon, en *Studies in Natural Products Chemistry*, ed. Atta-ur-Rahman, Elsevier Science, New York, 1955, Vol. 15, pags. 289-326; D. J. Faulkner, 1996, *Nat. Prod. Rep.* **13**, 75]; particular interés poseen los derivados cuyo fragmento terpénico es de tipo drimánico. Ejemplo de este tipo de sustancias son (-)-F-12509 A (1), aislado del discomiceto *Trichopezizella barbata* SANK 25395 [T. Kohama et al., 2000, *J. Antibiot.* **53**,459], inhibidor de la esfingosina quinasa, (-)-tauranina (2), encontrado en el moho *Oospora aurantia* [K. Kawashima et al., 1995, *Chem. Pharm. Bull.*, **12**, 796] y en el hongo *Phyllosticia spinarum* [G. A. A. Leslie et al., 2008, *J. Nat. Prod.*, **71**, 218], con actividad citotóxica, apoptótico frente a diversos tumores sólidos humanos. Estructuralmente relacionados son ent-yahazunol (3) y el citotóxico 20-O-acetil-21-hidroxi-ent-isozonarol (4), aislados de esponjas del género *Dysidea* [E. Zubia et al., 2005, *J. Nat. Prod.*, **68**, 653], e hyatellaquinona (5), encontrada en la esponja *Hyatella intestinalis* [R. Talpir, et. al., 1994, *Tetrahedron* **50**, 4179-

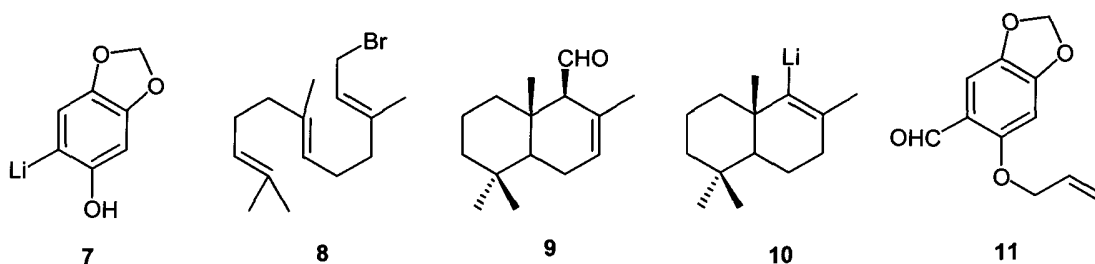
4184], que presenta actividad frente al HIV. Recientemente se ha descrito el aislamiento de pycnanthuquinona C (6), una quinona terpénica encontrada en la corteza de *Pycnanthus angolensis*, que posee actividad frente al hongo *Trichophyton soudanense* [H. K. Wabo, et. al., 2007, *Planta Med.* 73, 187-189].



10 La mayoría de los procedimientos conocidos en el estado de la  
 técnica para la síntesis de este tipo de compuestos comprenden  
 numerosas etapas de reacción, y por ello sus costes son  
 elevados, los rendimientos obtenidos totales son bajos, y no  
 resultan de interés para ser llevados a escala industrial y  
 15 comercial.

La gran mayoría de los procedimientos de síntesis implican la  
 condensación de un fragmento terpénico bicíclico con un anillo  
 aromático.

El esqueleto carbonado de estos compuestos se obtiene en general mediante reacción de un arillitio derivado de un polifenol adecuadamente protegido, como el derivado de sesamol **7**, con (i) un derivado electrofílico acíclico (farnesano), como el bromuro de farnesilo (**8**) [G. L. Trammel, 1978, *Tetrahedron Lett.*, 1525; H. Ishibashi, 2004, *J. Am. Chem. Soc.* **126**, 11122] o, alternativamente, con (ii) un bicíclico (drimano), como el driminal (**9**) [E. J. Alvarez-Manzaneda, et. al., 2005, *Org. Lett.* **7**, 1477]. Asimismo el esqueleto carbonado puede obtenerse mediante reacción de un anión nor-drimánico, como **10**, con un polihidroxibenzaldehído, como **11** [S. Maiti, et. al., 2001, *Tetrahedron Lett.* **42**, 2389].



15

Las importantes propiedades de compuestos con este tipo de estructuras hacen interesante el desarrollo de procedimientos alternativos de síntesis de las mismas más sencillos y económicos.

20

Por lo tanto, existe la necesidad en el estado de la técnica de proporcionar métodos de síntesis alternativos, que superen las desventajas de los procedimientos que forman parte del estado de la técnica.

25

#### OBJETO DE LA INVENCION

La presente invención describe un método de obtención de compuestos con estructura de merosesquiterpeno, en particular drimenilbencenos y drimenilnaftoquinonas, mediante un nuevo y sencillo procedimiento que comprende una cicloadición de Diels-Alder entre un dieno derivado de un diterpeno y un dienófilo y

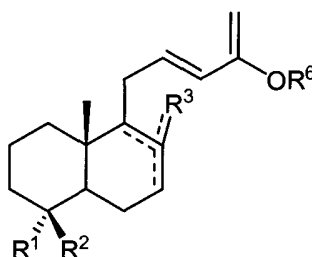
30

una etapa posterior de aromatización del cicloaducto obtenido que puede realizarse prolongando la reacción o añadiendo un oxidante.

5 Este nuevo procedimiento permite disminuir el número de etapas de síntesis y su coste, así como aumentar el rendimiento en producto final. Otra ventaja importante reside en que permite fácilmente obtener compuestos con grupos electrófilos tales como COR, COOR, CN, etc., en el mismo anillo aromático, que permiten  
10 su posterior empleo en la síntesis de múltiples derivados a partir de los mismos. Asimismo, permite la preparación de compuestos funcionalizados en el anillo A.

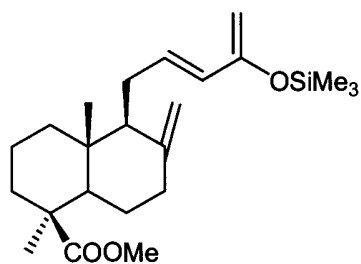
Este último aspecto presenta dos ventajas fundamentales: Por una  
15 parte, la preparación de sustancias de este tipo funcionalizadas en el anillo A presenta una considerable dificultad cuando se utilizan síntesis totales, mientras que el procedimiento de la invención simplifica dicha preparación. Por otra parte, la introducción de tales funciones en el anillo A, permite acceder  
20 a compuestos de polaridad creciente, lo que se traduce en muchos casos en un incremento de la actividad biológica.

Otro objeto de la invención es un dieno de fórmula general **14**

**14**

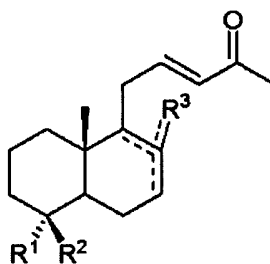
25

no descrito hasta ahora en el estado de la técnica, y su procedimiento de síntesis. En una realización preferente, el dieno tiene fórmula **18**.



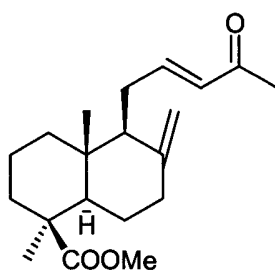
18

Otro objeto de la invención es el compuesto intermedio **A** no descrito hasta ahora en el estado de la técnica, y su  
 5 procedimiento de síntesis



**A**

En una realización preferente, el compuesto **A** tiene estructura  
 19



19

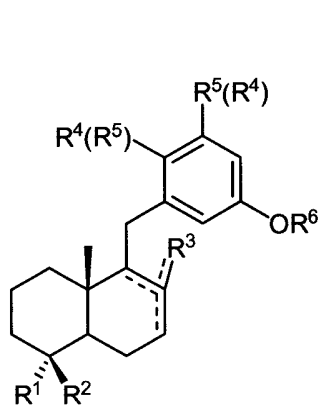
10

### DESCRIPCIÓN DE LA INVENCÓN

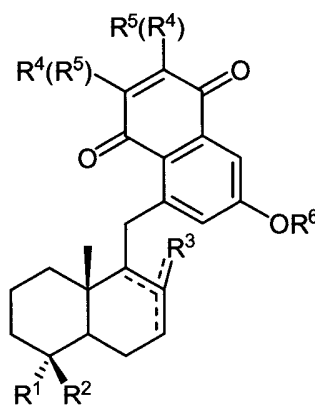
En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un  
 15 nuevo procedimiento de síntesis de merosesquiterpenos, en particular en particular de drimenilbencenos y

drimenilnaftoquinonas.

El procedimiento, en adelante procedimiento de la invención  
comprende preparar un compuesto de fórmula general **12** o un  
5 compuesto de fórmula general **13**,

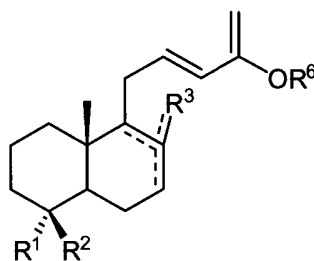


**12**



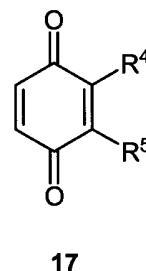
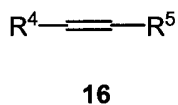
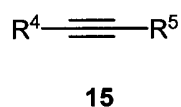
**13**

10 que comprende:  
una reacción Diels-Alder entre un dieno de fórmula general **14**



**14**

15 y un compuesto dienófilo seleccionado de entre los siguientes  
compuestos de fórmula general **15**, **16** y **17**



para generar un cicloaducto intermedio y la aromatización de dicho cicloaducto intermedio,

5 donde:

- las líneas punteadas indican las tres posiciones posibles, y excluyentes entre sí, de un doble enlace;
- $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$ , representan, independientemente, un grupo seleccionado de entre -R, -CHO, -CH<sub>2</sub>OR, -COOH, -COOR, donde  
10 -R representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado o arilo;
- $\text{R}^3$  representa un grupo seleccionado de entre -R, -CHO, -CH<sub>2</sub>OR, -COOH, -COOR, donde -R representa un grupo alquilo  
15 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado, o arilo, cuando el doble enlace en **14** es endocíclico, y representa un grupo metileno o un oxígeno cuando el doble enlace es exocíclico, donde  $\text{R}^6$  representa un grupo seleccionado de entre -R, -COR, -CONR<sub>2</sub>, -COOR, -SiR<sub>3</sub>, donde -R representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>  
20 lineal o ramificado, o arilo;
- $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  sobre el compuesto de fórmula general **15**, representan independientemente un grupo seleccionado de entre -H, -R, -CHO, -COR, -CN, -COOH, -COOR, -CF<sub>3</sub> y halógeno; donde R es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o  
25 ramificado o arilo;
- $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  sobre el compuesto de fórmula general **16**, representan independientemente un grupo seleccionado de entre -H, -CHO, -COR, -COOCO-, -CN, -SO<sub>2</sub>R, -NO<sub>2</sub>, -COOH, -COOR, -COCl, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>COOH, -CH=CH<sub>2</sub>,  
30 halógeno; donde -R representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal



o ramificado o arilo; y

- R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> sobre el compuesto de fórmula general **17**, representan independientemente un grupo seleccionado de entre -R, -OR, halógeno, donde -R representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado o arilo.

La reacción de Diels-Alder comprende calentar a la temperatura de reflujo un compuesto diénico, derivado de un diterpeno, y un dienófilo en un disolvente inerte, tal como por ejemplo tolueno, xileno, dimetilformamida o diclorometano bajo agitación para obtener un cicloaducto. A continuación, y sólo para algunos compuestos de partida, el cicloaducto intermedio se puede aislar y caracterizar mediante técnicas como RMN; no obstante, en la mayoría de los casos se obtiene una mezcla de isómeros, lo que dificulta su aislamiento y caracterización.

La etapa de aromatización comprende, a su vez, la puesta en práctica de al menos una de las siguientes etapas de reacción:

- (i) calentamiento en un disolvente inerte a temperatura de reflujo en presencia de 1,4-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (DDQ) hasta que se completa la aromatización; o
- (ii) prolongación del tiempo de la reacción Diels-Alder hasta la aromatización.

La aromatización según la etapa (i) comprende calentar el cicloaducto con el reactivo DDQ a reflujo. En este sentido sobre una disolución del cicloaducto en un disolvente inerte como por ejemplo, dioxano, se adiciona 1,4-dicloro 5,6-dicianobenzoquinona y se mantiene la reacción a reflujo típicamente entre 12 y 24 horas. No obstante el tiempo necesario puede variar en función de las condiciones y los productos de partida. La cromatografía flash en gel de sílice da lugar al compuesto merosesquiterpénico con el correspondiente

rendimiento.

La aromatización según la etapa (ii) se lleva a cabo simplemente por calentamiento prolongado en el mismo medio de reacción en el  
5 que se obtiene el aducto.

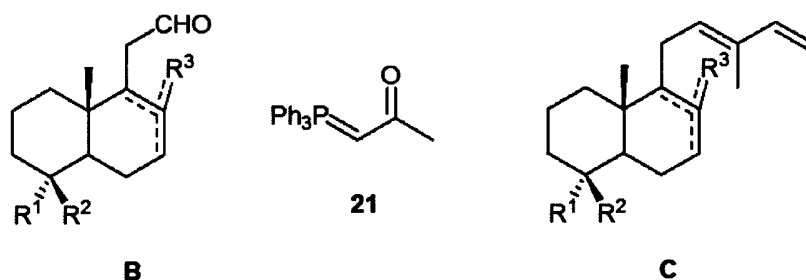
En una realización particular, el procedimiento permite obtener compuestos con grupos electrófilos tales como COR, COOR, CN, etc., en el mismo anillo aromático, cuando dichos grupos  
10 electrófilos forman parte de los dienófilos **15**, **16** y **17**. Este hecho permite su posterior empleo en la síntesis de múltiples derivados a partir de los mismos. Asimismo, permite la preparación de compuestos funcionalizados en el anillo A.

15 Este dieno, **14**, no descrito hasta ahora en el estado de la técnica, es también objeto de la invención, así como su procedimiento de síntesis.

El intermedio de fórmula general **14** comprende la transformación  
20 de una  $\alpha,\beta$ -enona de fórmula general **A** en el dienoléter tipo **14**, utilizando cualquier metodología de formación de enoléteres.

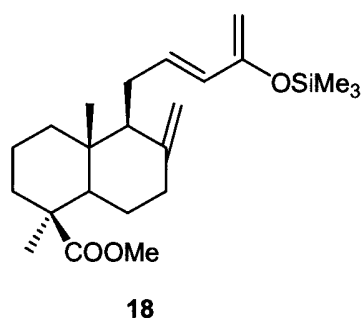
Al su vez, el procedimiento de síntesis del intermedio de fórmula general **A** comprende los siguientes pasos:

- 25 - Realizar una degradación oxidativa de la cadena lateral del compuesto de fórmula general **C**, por tratamiento con una corriente de ozono y subsiguiente reducción de los ozónidos resultantes para obtener el aldehído de fórmula general **B**.
- 30 - Hacer una reacción de Wittig del aldehído **B** con trifenilfosforaniliden acetona (**21**) para obtener la  $\alpha,\beta$ -enona **A**.



En una realización particular del procedimiento, el dieno de partida, de fórmula general **14**, presenta la estructura **18**

5

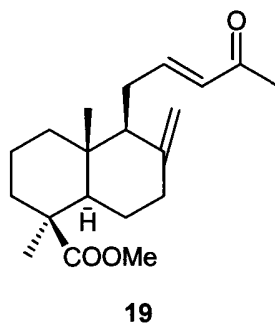


El compuesto **18** y su procedimiento particular de síntesis, también son objeto de la invención.

10

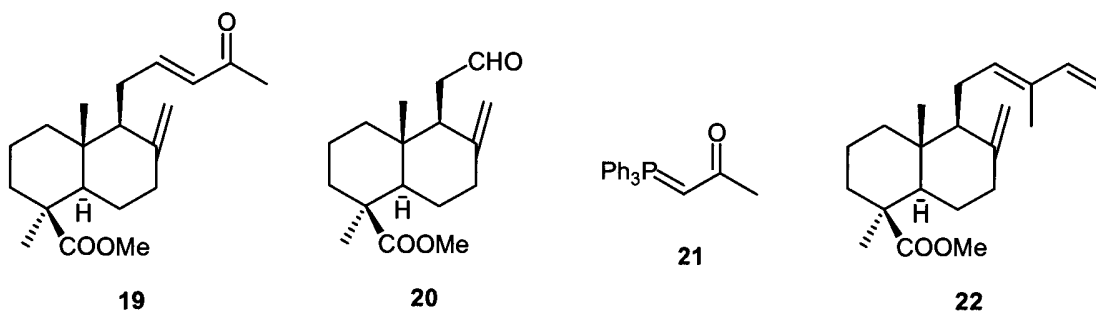
Así, el procedimiento de síntesis del dieno **18** comprende el el tratamiento de la enona **19** con trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (TMSOTf), en presencia de N,N-diisopropiletilamina (EtN(iPr)<sub>2</sub>) conduce a La formación del dieno **18**. [E. Alvarez-Manzaneda et al. 2009, *Chem. Commun.* 592].

15



A su vez, la síntesis del intermedio **19** es un procedimiento que comprende:

- 5       - Realizar una degradación oxidativa de la cadena lateral del compuesto **22**, ester metílico del ácido *trans*-comúnico, por tratamiento con una corriente de ozono y subsiguiente reducción de los ozónidos resultantes para obtener el aldehído **20**.
- 10      - Hacer una reacción de Wittig [E. Alvarez-Manzaneda et al. **2007**, *Synlett* 2425] del aldehído **20** con trifenilfosforaniliden acetona (**21**) para obtener  $\alpha,\beta$ -enona **19**.



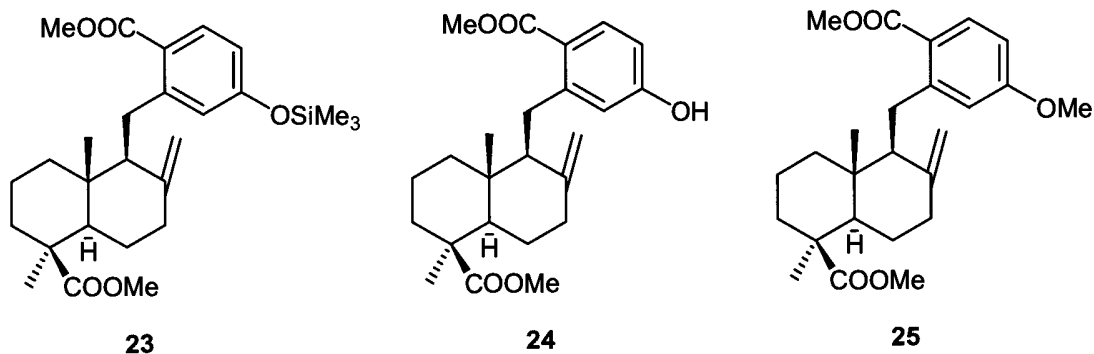
15

El intermedio **19** y su procedimiento de síntesis tampoco se han encontrado descritos previamente, por lo que también se consideran objeto de la invención.

20

De acuerdo con esta realización particular, el compuesto resultante de la cicloadición de **18** con alguno de los dienófilos **15**, **16** o **17**, y subsiguiente aromatización del cicloaducto intermedio resultante, **23**, que se transforma fácilmente con posterioridad en los merosesquiterpenos **24** y **25**.

25



En particular, para obtener el compuesto **24**, se trata una disolución del compuesto **23** en metanol con ácido clorhídrico 1N, durante 5 min, a temperatura ambiente.

Por otro parte, para obtener el compuesto **25**, se calienta a reflujo una disolución del compuesto **24**, yoduro de metilo y carbonato potásico en acetona, durante 24 h.

10

En una realización particular, el procedimiento para obtener el compuesto **23** comprende las siguientes etapas:

- Tratamiento de una disolución de dieno **18** en tolueno con propiolato de metilo y calentamiento a reflujo con agitación durante un tiempo comprendido entre 30 minutos y 72 h horas, preferentemente durante 38 h.
- Evaporación a vacío, y tratamiento de una disolución en dioxano del residuo resultante con 1,4-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (DDQ), calentando a una temperatura entre 20 °C y 200 °C, preferentemente a 100 °C, con agitación y durante un tiempo comprendido entre 30 min y 72 h, preferentemente durante 17 h.

20

25

#### **MODOS DE REALIZACIÓN DE LA INVENCION**

A continuación se presenta la secuencia sintética para un caso particular de la invención, que en ningún modo debe considerarse

una limitación del alcance de la invención.

**(1S,4aR,5S,8aR)1,4a-dimetil-6-metilén-5-(2-oxoetil)decahidronaftalen-1-carboxilato de metilo (20).**

5 Sobre una disolución de *trans*-comunato de metilo (**22**) (5.8 g, 18.35 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) se burbujea lentamente una mezcla de O<sub>3</sub>/O<sub>2</sub> a -78 °C durante 2h. A continuación se añade trifenilfosfina (8.19 g, 31,19 mmol) y se mantiene con agitación a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, durante 5 h. Se concentra a vacío y el crudo resultante se purifica mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (hexano/éter : 1/4). Se obtienen así 4.8 g (84%) del compuesto **20**.

- $[\alpha]_D^{25} = + 16.1$  (c 10.2, CHCl<sub>3</sub>).
- 15 - **RMN- <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 9.65 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.43- 2.52 (m, 4H), 2.35(dd, *J* = 10.4, 4.2 Hz, 1H), 2.19- 2.23 (m, 2H), 2.01- 2.07 (m, 2H), 1.52- 1.68 (m, 2H), 1.43 (dd, *J* = 12.7, 2.7 Hz, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.165 (dd, *J* = 13.2, 4.1 Hz, 1H), 20 1.09 (ddd, *J* = 13.4, 13.4, 4.1 Hz, 1H), 0.54 (s, 3H).
- **RMN- <sup>13</sup>C** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 203.0 (CH), 177.5 (C), 148.0 (C), 108.1 (CH<sub>2</sub>), 56.0 (CH), 51.2 (CH), 50.3 (CH<sub>3</sub>), 44.3 (C), 39.8 (CH<sub>2</sub>), 39.5 (C), 39.4 (CH<sub>2</sub>), 38.1 (CH<sub>2</sub>), 37.9 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>3</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>), 19.8 (CH<sub>2</sub>), 12.9 (CH<sub>3</sub>).
- 25 - **IR (film) ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>):** 2946, 1724, 1456, 1228, 1154, 891.

**(1S,4aR,5S,8aR,E)1,4a-dimetil-6-metilén-5-(4-oxopent-2-enil)-decahidro naftalen-1-carboxilato de metilo (19).**

30 Se añade trifenilfosfariliden acetona (699 mg, 2.19 mmol) sobre una disolución del compuesto **20** (0.470 mg, 1.69 mmol) em tolueno (10 mL) y la mezcla se calienta a reflujo con agitación durante 17 h. A continuación se evapora a vacío, proporcionando um residuo que, tras cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/éter : 6/4), rinde 355 mg (66%) del compuesto **19**.

- $[\alpha]_D^{25} = + 27.6$  (c 55.1,  $\text{CHCl}_3$ ).
- **RMN- $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 6.73(dt,  $J = 15.9, 6.6$  Hz 1H), 6.01(d,  $J = 15.9$ , Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.44- 2.46 (m, 1H), 2.41(dd,  $J = 4.2, 2.1$  Hz, 1H), 2.39 (dd,  $J = 6.7, 3$  Hz, 1H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.13- 2.16 (m, 1H) , 1.99 (dd,  $J = 4.7, 2.5$  Hz, 1H), 1.96 (dd,  $J = 5, 2.3$  Hz, 1H), 1.73- 1.95 (m, 2H), 1.51 (ddd,  $J = 14.2, 3.5$  Hz, 1H), 1.31 (dd,  $J = 12.2, 2.9$  Hz, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.11 (dd,  $J = 12.5, 4.1$  Hz, 1H), 1.02 (ddd,  $J = 13.4, 13.4, 4.1$  Hz, 1H), 0.51 (s, 3H).
- **RMN- $^{13}\text{C}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 198.5 (C), 177.4 (C), 149.1 (C), 147.3 (CH), 131.8 (CH), 107.9 (CH<sub>2</sub>), 56.2 (CH), 55.3 (CH), 51.1 (CH<sub>3</sub>), 44.2 (C), 40.1 (C), 39.3 (CH<sub>2</sub>), 38.3 (CH<sub>2</sub>), 38.1 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>3</sub>), 27.5 (CH<sub>2</sub>), 26.6 (CH<sub>3</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>), 19.9 (CH<sub>2</sub>), 12.6 (CH<sub>3</sub>).
- **IR (film)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 2945, 1846, 1723, 1673, 1624, 1446, 1253, 1154, 982, 889.

**(1S,4aR,5S,8aR,E)1,4a-dimetil-6-metilen-5-(4-(trimetilsililoxi)penta-2,4-dienil)-decahidronaftalen-1-carboxilato de metilo(18).**

Sobre una disolución de la enona **19** (1.2 g, 3.77 mmol en diclorometano (50 mL) se añade sucesivamente, y gota a gota, N,N-diisopropiletilamina ( $\text{EtN}(\text{iPr})_2$ ) (0.98 mL, 5.65 mmol) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (TMSOTf) ( 0.88 mL, 4.90 mmol) a 0°C bajo atmósfera de argon. Tras agitar la mezcla de reacción durante 30 min a temperatura ambiente, se extrae con éter (3 x 30 mL) y la fase orgánica se lava con agua (3 x 30 mL) y se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Tras filtrar y evaporar a vacío se obtienen 1.4 g (95%) del compuesto **18**.

- $[\alpha]_D^{25} = + 31.0$  (c 40.3,  $\text{CHCl}_3$ ).
- **RMN- $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ (ppm): 5.92 (t,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 4.87(dd,  $J = 3.3, 1.5$  Hz, 1H), 4.58(m, 2H), 4.22 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.60(s, 1H), 2.23- 2.53 (m, 6H), 2.14- 1.88 (m, 2H), 1.87 (dd,  $J = 4.0, 2.0$  Hz, 1H), 1.85- 1.80

(m, 1H), 1.78 (ddd,  $J = 8.3, 8.3, 3.6$  Hz, 1H), 1.55-1.46 (m, 1H), 1.43 (dd,  $J = 12.6, 2.8$  Hz, 1H), 1.30-1.19 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.16-1.13 (m, 1H), 1.11 (dd,  $J = 4.1, 1.5$  Hz, 1H), 0.55 (s, 3H), 0.18 (s, 9H).

- 5 - **RMN-<sup>13</sup>C** (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  (ppm): 176.8 (C), 155.2 (C), 147.9 (C), 131.9 (CH), 128.1 (CH), 107.1 ( $\text{CH}_2$ ), 93.7 ( $\text{CH}_2$ ), 56.1 (CH), 55.8 (CH), 50.5 ( $\text{CH}_3$ ), 44.0 (C), 39.9 (C), 39.0 ( $\text{CH}_2$ ), 38.3 ( $\text{CH}_2$ ), 38.0 ( $\text{CH}_2$ ), 28.2 ( $\text{CH}_3$ ), 26.5 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 19.9 ( $\text{CH}_2$ ), 12.2 ( $\text{CH}_3$ ), 0.8 (3 $\text{CH}_3$ ).
- 10 - **IR (film)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 2959, 2846, 1725, 1458, 1251, 1153, 847.

**(1S,4aR,5S,8aR) 5-(2-(metoxicarbonil)-5-(trimetilsililoxi)bencil)-1,4a-dimetil-6-metilén-decahidronaftalen-1-carboxilato de metilo (23).**

15

Se añade propiolato de metilo (600 mg, 7.16 mmol) sobre una disolución de dieno **18** (1.4 mg, 3.58 mmol) en tolueno (15 mL). Tras calentar a reflujo bajo agitación durante 38 h, se evapora a vacío, obteniéndose un residuo que se disuelve en dioxano (35 mL) y se le añade 1,4-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (DDQ) (977 mg, 4.29 mmol), y a continuación, se calienta la mezcla a 100 °C con agitación durante 17 h. Tras evaporar a vacío, el residuo resultante se disuelve en éter (50 mL) y la fase orgánica resultante se lava con agua (4 x 20 mL) y se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Después de evaporar a vacío, el residuo obtenido se somete a cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/éter : 9/1), rindiendo 1.19 g (70%) del compuesto **23**.

20

25

30

35

- $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 12.5$  (c 3.9,  $\text{CHCl}_3$ )
- **RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.77 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.70 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 6.63 (dd,  $J = 8.5, 2.6$  Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.28-3.18 (m, 1H), 2.42-2.41 (m, 1H), 2.39 (dd,  $J = 4.3, 2.3$  Hz, 1H), 2.22-2.13 (m, 1H), 2.06-1.81 (m, 2H), 1.58-1.49 (m, 2H), 1.44 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 1.41 (dd,  $J = 12.6, 2.9$  Hz, 1H), 1.29-1.24 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.17-



1.20 (m, 1H), 1.13 (ddd,  $J = 13.2, 13.2, 4.3\text{Hz}$ , 1H), 1.05 (ddd,  $J = 13.2, 13.2, 4.1\text{ Hz}$ , 1H), 0.67 (s, 3H), 0.25 (s, 9H).

- 5 - **RMN-<sup>13</sup>C** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 180.4 (C), 170.8 (C), 160.8 (C), 150.2 (C), 149.0 (C), 135.1 (CH), 125.6 (C), 123.3 (CH), 119.4 (CH), 111.2 (CH<sub>2</sub>), 59.3 (CH), 57.8 (CH), 54.3 (CH<sub>3</sub>), 53.9 (CH<sub>3</sub>), 47.0 (C), 43.3 (C), 42.0 (CH<sub>2</sub>), 41.2 (CH<sub>2</sub>), 40.9 (CH<sub>2</sub>), 31.6 (CH<sub>3</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 15.6 (CH<sub>3</sub>), 2.9 (3CH<sub>3</sub>).
- 10 - **IR (film)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>):** 2951, 1721, 1248, 867, 666.

15 **(1S,4aR,5S,8aR)5-(5-hidroxi-2-(metoxicarbonil)bencil)-1,4a-dimetil-6-metilén-decahidronaftalén-1-carboxilato de metilo (24).**

Sobre una disolución del compuesto **23** (350 mg, 0.74 mmol) en metanol (10 mL) se añade ácido clorhídrico 1N (0.2 mL), y se agita durante 5 min a temperatura ambiente. La mezcla se extrae con éter (25 mL) y la fase orgánica resultante se lava con agua (3 x 10 mL) y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Tras evaporar a vacío, el residuo obtenido se somete a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/éter : 6/4), proporcionando 260 mg (88%) del compuesto **24**.

20

- 25 - **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> =** -0.5 (c 27.3, CHCl<sub>3</sub>).
- **RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 7.78 (d,  $J = 8.8\text{ Hz}$  1H), 6.71 (d,  $J = 2.6\text{Hz}$ , 1H), 6.63 (dd,  $J = 8.6, 2.4\text{ Hz}$ , 1H), 6.61 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.28 (dd,  $J = 17.0, 10.5\text{Hz}$ , 1H), 3.16 (dd,  $J = 17.0, 2.9\text{Hz}$ , 1H), 2.39- 2.37 (m, 1H), 2.35 (dd,  $J = 4.2, 2.3\text{ Hz}$ , 1H), 2.20- 2.15 (m, 1H), 2.01- 2.03 (m, 1H), 2.00 (dd,  $J = 6.2, 3.2\text{Hz}$ , 1H), 1.97- 1.77 (m, 2H), 1.46- 1.54 (m, 1H), 1.37 (dd,  $J = 12.5, 2.9\text{ Hz}$ , 1H), 1.21 (s, 3H), 1.21 (m, 1H), 1.13 (m, 1H), 1.06 (ddd,  $J = 13.7, 13.7, 4.1\text{ Hz}$ , 1H), 0.65 (s, 3H).
- 30
- 35

- 5 - **RMN-<sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 178.0 (C), 168.3 (C), 159.0 (C), 147.6 (C), 147.0 (C), 133.0 (CH), 121.88 (C), 116.1 (CH), 112.1 (CH), 108.45 (CH<sub>2</sub>), 56.63 (CH), 55.21 (CH), 51.75 (CH<sub>3</sub>), 51.30 (CH<sub>3</sub>), 44.39 (C), 40.68 (C), 39.35 (CH<sub>2</sub>), 38.52 (CH<sub>2</sub>), 38.22 (CH<sub>2</sub>), 28.92 (CH<sub>3</sub>), 27.62 (CH<sub>2</sub>), 26.16 (CH<sub>2</sub>), 20.00 (CH<sub>2</sub>), 12.91 (CH<sub>3</sub>).
- **IR (film)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>):** 3387, 2948, 1719, 1603, 1435, 1247, 757.

10 **(1S,4aR,5S,8aR) 5-(5-metoxi-2-(metoxicarbonil)bencil)-1,4a-dimetil-6-metilén-decahidronaftalén-1-carboxilato de metilo (25).**

Yoduro de metilo (504 mg, 3.55 mmol) se añade sobre una disolución en acetona anhidra (20 mL) de fenol **24** (950 mg, 2.37 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (491 mg, 3.55 mmol), bajo atmósfera de argón, y la mezcla se calienta a reflujo con agitación durante 24 h. Después de evaporar a vacío, el residuo obtenido se disuelve en éter (40 mL) y se lava con agua (3 x 15 mL). La solución orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se evapora, y el residuo así obtenido se somete a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/éter : 8/2), proporcionando 940 mg (95%) del éter metílico **25**.

- 20 - **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = + 3.7** (c 12.7, CHCl<sub>3</sub>).
- 25 - **RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.79 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 6.78 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 6.64 (dd,  $J$  = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.31 (dd,  $J$  = 16.9, 10.5 Hz, 1H), 3.24- 3.19 (m, 1H), 2.43- 2.38 (m, 1H), 2.24- 2.16 (m, 2H), 2.07- 1.76 (m, 3H), 1.62 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1H), 1.57- 1.49 (m, 1H), 1.42 (dd,  $J$  = 12.5, 2.9 Hz, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.21- 1.19 (m, 1H), 1.13 (ddd,  $J$  = 11.7, 10.3, 4.3 Hz, 1H), 1.06 (ddd,  $J$  = 13.5, 13.5, 2.2 Hz, 1H), 0.68 (s, 3H).
- 30 - **RMN-<sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 177.7 (C), 168.0 (C), 161.9 (C), 147.7 (C), 146.5 (C), 132.7 (CH), 122.3 (C), 115.4 (CH), 109.6 (CH), 108.4 (CH<sub>2</sub>), 56.6 (CH), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 55.1 (CH), 51.6 (CH<sub>3</sub>), 51.2 (CH<sub>3</sub>), 44.4 (C), 40.7 (C), 39.4
- 35

ES 2 563 602 B1

(CH<sub>2</sub>), 38.6 (CH<sub>2</sub>), 38.3 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>3</sub>), 27.7 (CH<sub>2</sub>), 26.2  
(CH<sub>2</sub>), 20.0 (CH<sub>2</sub>), 12.9 (CH<sub>3</sub>).

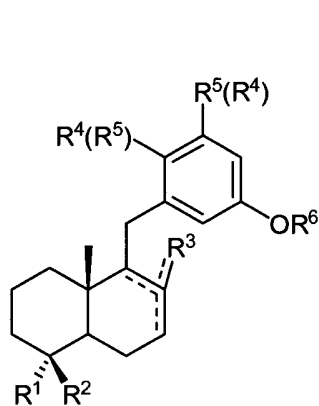
- IR (film)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 2946, 1720, 1605, 1247, 772.

5

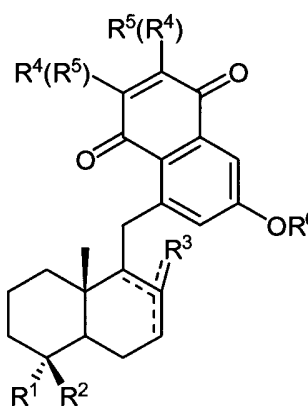
## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general 12 o un compuesto de fórmula general 13,

5



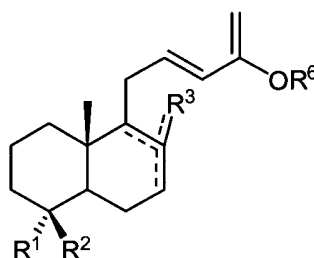
12



13

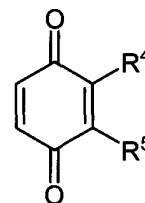
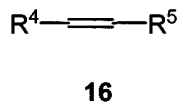
que comprende:

10 una reacción Diels-Alder entre un dieno de fórmula general 14



14

15 y un compuesto dienófilo seleccionado de entre los siguientes compuestos de fórmula general 15, 16 y 17

**17**

para generar un cicloaducto intermedio y la aromatización de dicho cicloaducto intermedio,

5 donde:

- las líneas punteadas indican las tres posiciones posibles, y excluyentes entre sí, de un doble enlace;
- $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$ , representan, independientemente, un grupo seleccionado de entre -R, -CHO, -CH<sub>2</sub>OR, -COOH, -COOR, donde  
10 -R representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado o arilo;
- $\text{R}^3$  representa un grupo seleccionado de entre -R, -CHO, -CH<sub>2</sub>OR, -COOH, -COOR, donde -R representa un grupo alquilo  
15 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado, o arilo, cuando el doble enlace en **14** es endocíclico, y representa un grupo metileno o un oxígeno cuando el doble enlace es exocíclico;
- $\text{R}^6$  representa un grupo seleccionado de entre -R, -COR, -CONR<sub>2</sub>, -COOR, -SiR<sub>3</sub>, donde -R representa un grupo alquilo  
20 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado, o arilo;
- $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  sobre el compuesto de fórmula general **15**, representan independientemente un grupo seleccionado de entre -H, -R, -CHO, -COR, -CN, -COOH, -COOR, -CF<sub>3</sub> y halógeno; donde R es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o  
25 ramificado o arilo;
- $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  sobre el compuesto de fórmula general **16**, representan independientemente un grupo seleccionado de entre -H, -CHO, -COR, -COOCO-, -CN, -SO<sub>2</sub>R, -NO<sub>2</sub>, -COOH, -COOR, -COCl, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>COOH, -CH=CH<sub>2</sub>,  
30 halógeno; donde -R representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal

o ramificado o arilo; y

- R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> sobre el compuesto de fórmula general **17**, representan independientemente un grupo seleccionado de entre -R, -OR, halógeno, donde -R representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado o arilo.

5

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de Diels-Alder se lleva a cabo en un disolvente inerte a la temperatura de reflujo.

3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 caracterizado porque, la aromatización del cicloaducto intermedio comprende el calentamiento en un disolvente inerte a temperatura de reflujo en presencia de 1,4-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona hasta que se completa la aromatización.

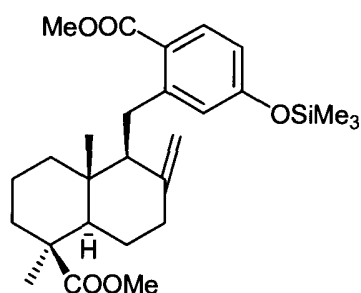
10

4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque la aromatización comprende prolongación del tiempo de la reacción Diels-Alder hasta que se produzca la aromatización.

15

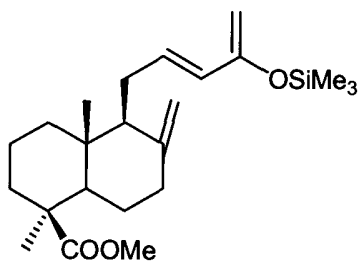
5. Procedimiento según reivindicación para obtener el compuesto de fórmula **23**

20



**23**

25 que comprende una reacción Diels-Alder entre un dieno de fórmula general **18**

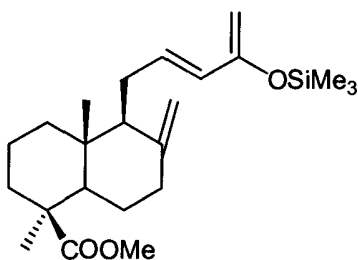


18

5 y un compuesto dienófilo seleccionado de entre los siguientes compuestos de fórmula general **15**, **16** y **17**

6.- Procedimiento para obtener el compuesto **23** según reivindicación anterior que comprende las siguientes etapas:

- 10
- Tratamiento de una disolución de dieno **18** en tolueno con propiolato de metilo y calentamiento a reflujo con agitación durante un tiempo comprendido entre 30 minutos y y 72 h horas, preferentemente durante 38 h.
- 15
- Evaporación a vacío, y tratamiento de una disolución en dioxano del residuo resultante con 1,4-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (DDQ), calentando a una temperatura entre 20 °C y 200 °C, preferentemente a 100 °C, con agitación y durante un tiempo comprendido entre 30 min y 72 h, preferentemente durante 17 h.

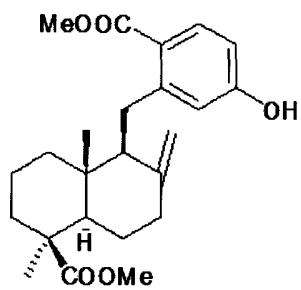


18

20

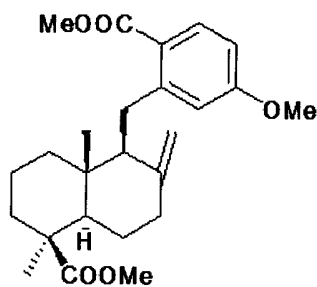
7. Procedimiento para obtener el merosesquiterpeno de fórmula **24**, que comprende el tratamiento de una disolución del compuesto **23** en metanol con ácido clorhídrico 1N a temperatura ambiente.

25



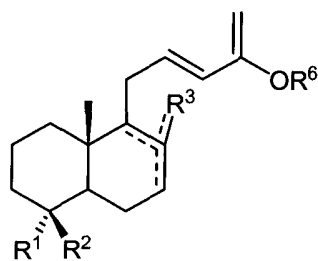
**24**

- 5 8. Procedimiento para obtener el merosesquiterpeno de fórmula **25**, que comprende el calentamiento a reflujo de una disolución del compuesto **24**, yoduro de metilo y carbonato potásico en acetona.



**25**

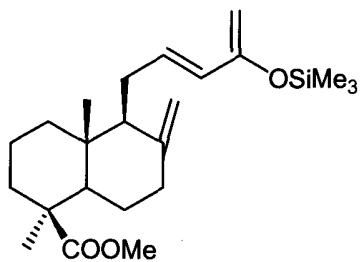
- 10 9. Compuesto de fórmula general **14**



**14**

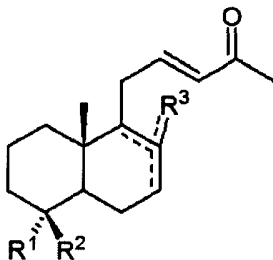
10. Compuesto según reivindicación anterior, de fórmula **18**





18

10. Compuesto de fórmula general **A**



**A**

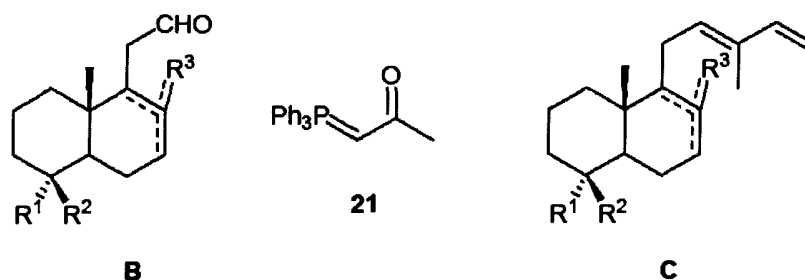
5

11. Procedimiento de síntesis del intermedio de fórmula general **A** comprende los siguientes pasos:

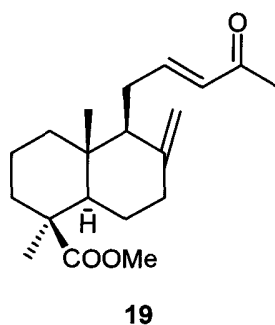
- Realizar una degradación oxidativa de la cadena lateral del compuesto de fórmula general **C**, por tratamiento con una corriente de ozono y subsiguiente reducción de los ozónidos resultantes para obtener el aldehído de fórmula general **B**.
- Hacer una reacción de Wittig del aldehído **B** con trifenilfosforaniliden acetona (**21**) para obtener la  $\alpha,\beta$ -enona **A**.

10

15



12. Compuesto según reivindicación 10, de fórmula **19**



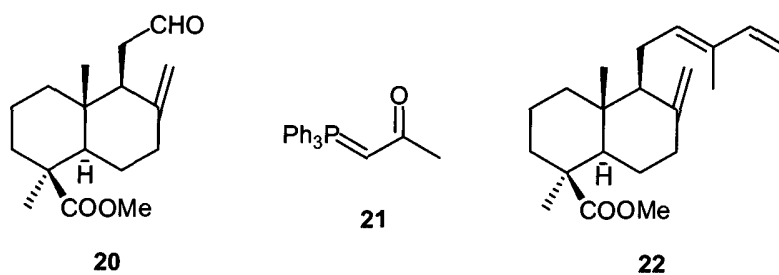
5

13. Procedimiento de síntesis del intermedio de fórmula **19** que comprende los siguientes pasos:

- Realizar una degradación oxidativa de la cadena lateral del compuesto **22**, ester metílico del ácido *trans*-comúnico, por tratamiento con una corriente de ozono y subsiguiente reducción de los ozónidos resultantes para obtener el aldehído **20**.
- Hacer una reacción de Wittig del aldehído **20** con trifenilfosforaniliden acetona (**21**) para obtener la  $\alpha,\beta$ -enona **19**.

10

15



14.- Procedimiento de síntesis del intermedio de fórmula **18** que comprende el Tratamiento de la  $\alpha,\beta$ -enona **19** con trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (TMSOTf), en presencia de N,N-diisopropiletilamina (EtN(iPr)<sub>2</sub>).

5



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

21 N.º solicitud: 201400746

22 Fecha de presentación de la solicitud: 15.09.2014

32 Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

5 Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	56 Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	W. HERZ et al., "Cationic cyclizations and rearrangements as model for Strobane and Hispanane biogenesis", Journal Organic Chemistry, 1983, vol. 48, nº 1, páginas 81-90, ver compuesto 19, Esquema 5.	11
A	WO 2009112622 A1 (UNIVERSIDAD DE GRANADA) 17.09.2009, todo el documento.	1-15
A	E. ALVAREZ-MANZANEDA et al., "A new synthetic strategy towards bioactive merosesquiterpenoids", Synthesis, 2008, vol. 24, páginas 4019-4027, ver Tabla 1.	1-15
A	E. CARRASCO et al., "Novel merosesquiterpene exerts a potent antitumor activity against breast cancer cells in vitro and in vivo", European Journal of Medicinal Chemistry, 2014 (accesible en línea 25.03.2014), vol. 79, páginas 1-12, ver Esquema 1 y Figura 2.	1-15

#### 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  
25.03.2015

Examinador  
E. Dávila Muro

Página  
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**C07C61/39** (2006.01)

**C07C67/347** (2006.01)

**C07C69/753** (2006.01)

**C07C43/21** (2006.01)

**C07C50/30** (2006.01)

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

C07C

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, XPESP, NLP, REGISTRY, CAPLUS, BIOSIS, MEDLINE

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 25.03.2015

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-10,12-15	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 11	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-10,12-15	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 11	<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	W. HERZ et al., Journal Organic Chemistry, 1983, vol. 48, nº 1, páginas 81-90	1983
D02	WO 2009112622 A1 (UNIVERSIDAD DE GRANADA)	17.09.2009

**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 de preparación de merosesquiterpenos, en concreto drimenilbencenos y drimenilnaftoquinonas, de fórmulas generales **12** y **13** mediante reacción Diels-Alder entre un dieno derivado de un diterpeno de fórmula general **14** y un compuesto dienófilo de fórmulas **15**, **16** y **17** (reivindicaciones 1-4). La invención también se refiere a los precursores de fórmula general **A** y su derivado **19** (reivindicaciones 11,13) y los dienos de fórmula general **14** y su derivado **18** (reivindicaciones 9,10) así como sus procedimientos de obtención (reivindicaciones 12,14,15). Por último, la invención se refiere a los procesos de obtención de los merosesquiterpenos derivados **23**, **24** y **25** (reivindicaciones 5-8).

El documento D01 divulga un procedimiento de obtención de compuestos diterpenoides policíclicos mediante reacciones de transposición y ciclación de distintos precursores diterpenos de tipo labdano. Entre los compuestos divulgados en el documento está la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada **19** (E)-labda-8(17),12-dien-14-ona que se obtiene a partir del precursor enol **18b,c** mediante oxidación con  $MnO_2$  (ver Esquema 5, páginas 86 y 88). El compuesto **19** divulgado en D01 se engloba dentro de la fórmula general del compuesto **A** de la invención.

Por lo tanto, se considera que el objeto de la reivindicación 11 no es nuevo a la vista de lo divulgado en el documento D01 y no satisface el criterio establecido en el artículo 6.1 LP 11/1986.

El documento D02 se considera el estado de la técnica más próximo a la invención y divulga la preparación de merosesquiterpenos, en particular drimenilbencenos y drimenilnaftoquinonas, mediante cicloadición de Diels-Alder entre un diterpeno labdano y un dienófilo seguido de aromatización del cicloaducto intermedio. Los diterpenos de partida tienen una estructura similar a los dienos de fórmula general **14** que se utilizan en la invención y los compuestos dienófilos utilizados son los mismos. La diferencia entre el procedimiento divulgado en D02 y el de la invención radica en que en D02 la reacción se lleva a cabo con un dieno derivado de diterpeno mientras que en la invención se utiliza un diterpeno con una cadena de cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada en su forma enólica.

No se han encontrado en el estado de la técnica documentos que hagan referencia a un esquema sintético para obtener drimenilbencenos y drimenilnaftoquinonas en el que se utilicen diterpenos con una cadena de cetona insaturada como en la invención, ni se han encontrado divulgados en el estado de la técnica los dienos precursores **14**, **18**, **19** ni sus procedimientos de obtención, ni tampoco la síntesis del precursor **A** con las características específicas que se recoge en la invención. Tampoco existen indicios que lleven al experto en la materia a concebir la utilización de diterpenos con una cadena de cetona insaturada para la preparación de los compuestos de la invención sin llevar a cabo la necesaria experimentación del proceso de reacción.

En consecuencia, las características de las reivindicaciones 1-10,12-15 se consideran nuevas y con actividad inventiva y aplicación industrial según los artículos 6.1 y 8.1 LP 11/1986.