

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

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
23 de enero de 2014 (23.01.2014)

WIPO | PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2014/013125 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

C12P 7/18 (2006.01) C07C 49/513 (2006.01)
C12P 7/26 (2006.01) C07C 49/743 (2006.01)
C12P 7/42 (2006.01) C07C 57/03 (2006.01)
C07C 35/36 (2006.01) C12R 1/785 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/ES2013/070536

(22) Fecha de presentación internacional:

20 de julio de 2013 (20.07.2013)

(25) Idioma de presentación:

español

(26) Idioma de publicación:

español

(30) Datos relativos a la prioridad:

P201231165 20 de julio de 2012 (20.07.2012) ES

(71) Solicitante: **UNIVERSIDAD DE GRANADA** [ES/ES];
Hospital Real., Avda. Del Hospicio S/N, E-18071 Granada
(ES).

(72) Inventores: **FERNÁNDEZ BARRERO, Alejandro**; Otri -
Universidad De Granada, Complejo Administrativo
Triunfo, Avda. Hospicio s/n, E-18071 Granada (ES).
QUÍLEZ DEL MORAL, José Francisco; Otri -
Universidad De Granada, Complejo Administrativo
Triunfo, Avda. Hospicio s/n, E-18071 Granada (ES).
DOMINGO DÍAZ, Victoriano; Otri - Universidad De
Granada, Complejo Administrativo Triunfo, Avda.
Hospicio s/n, E-18071 Granada (ES).

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

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

Publicada:

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

(54) Title: METHOD FOR OBTAINING MYRRHANOL AND DERIVATIVES

(54) Título : PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE MIRRHANOL Y DERIVADOS

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing one or more of the following: compounds selected from the group containing (+)-myrrhanol C, (+)-myrrhanol A, (+)-myrrhanone A, (+)-myrrhanone B and (+)-myrrhanol B. The method includes a step comprising the biotransformation of the driman-diol I compound with a filamentous fungus in order to produce a new synthesis intermediate, compound 7a, from which compound 6 is obtained, compound 6 being condensed with compound 9 by means of a Suzuki-Miyaura reaction. The invention also relates to this new compound and to a method for transforming the secondary product of the biotransformation (compound 7b) into compound 7a.

(57) Resumen: 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.



WO 2014/013125 A1

PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE MIRRHANOL Y DERIVADOS

CAMPO DE LA INVENCION

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

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].

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.]

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.].

Hasta la fecha no existen datos para correlacionar los constituyentes purificados de *P.*
5 *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* [Marner, 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.;
10 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
15 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.

El compuesto (+)-myrrhanol C, está íntimamente relacionado con otro compuesto
20 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]

25 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.

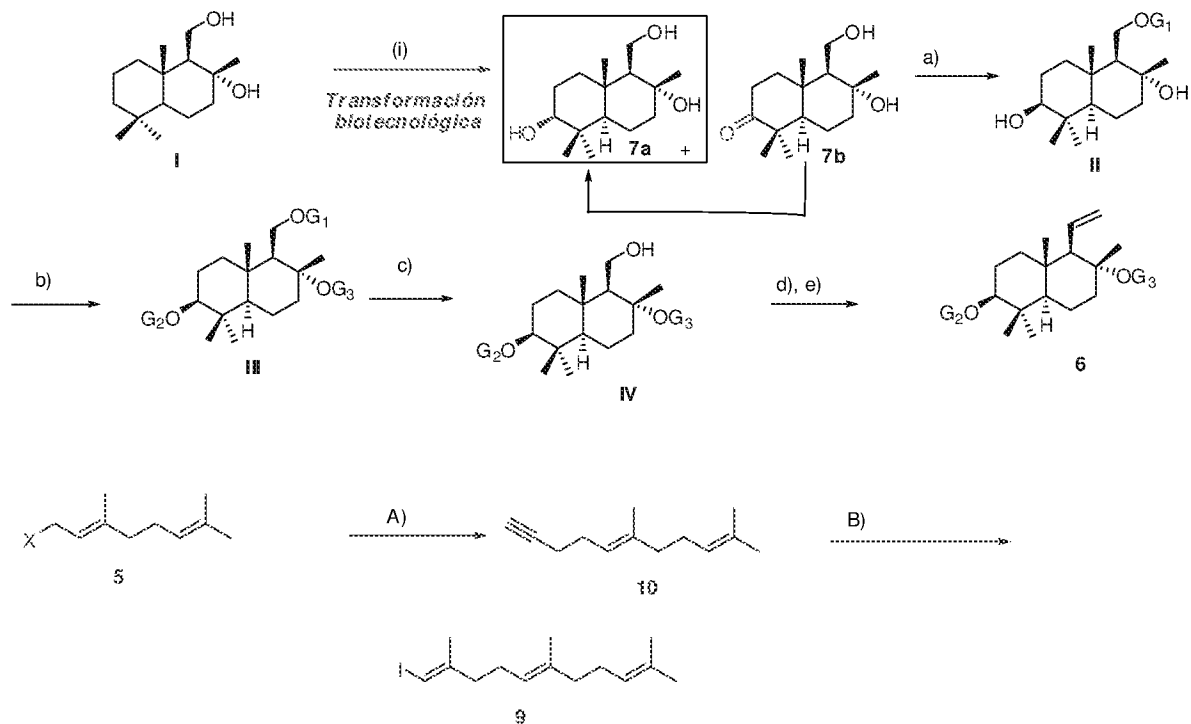
30 En este sentido los inventores de la presente invención han descubierto que es posible
obtener los compuestos de estructura triterpenoide (+)-mirrhanol C, (+)-mirrhanol A,
(+)-mirrhanona A, (+)-mirrhanona B y (+)-mirrhanol B, mediante un nuevo
procedimiento que comprende la oxidación biotecnológica selectiva del esqueleto de
35 un compuesto terpenoide precursor, drimanodiol I, para dar un nuevo compuesto,
intermedio de síntesis **7a**. El procedimiento comprende además la síntesis a partir del

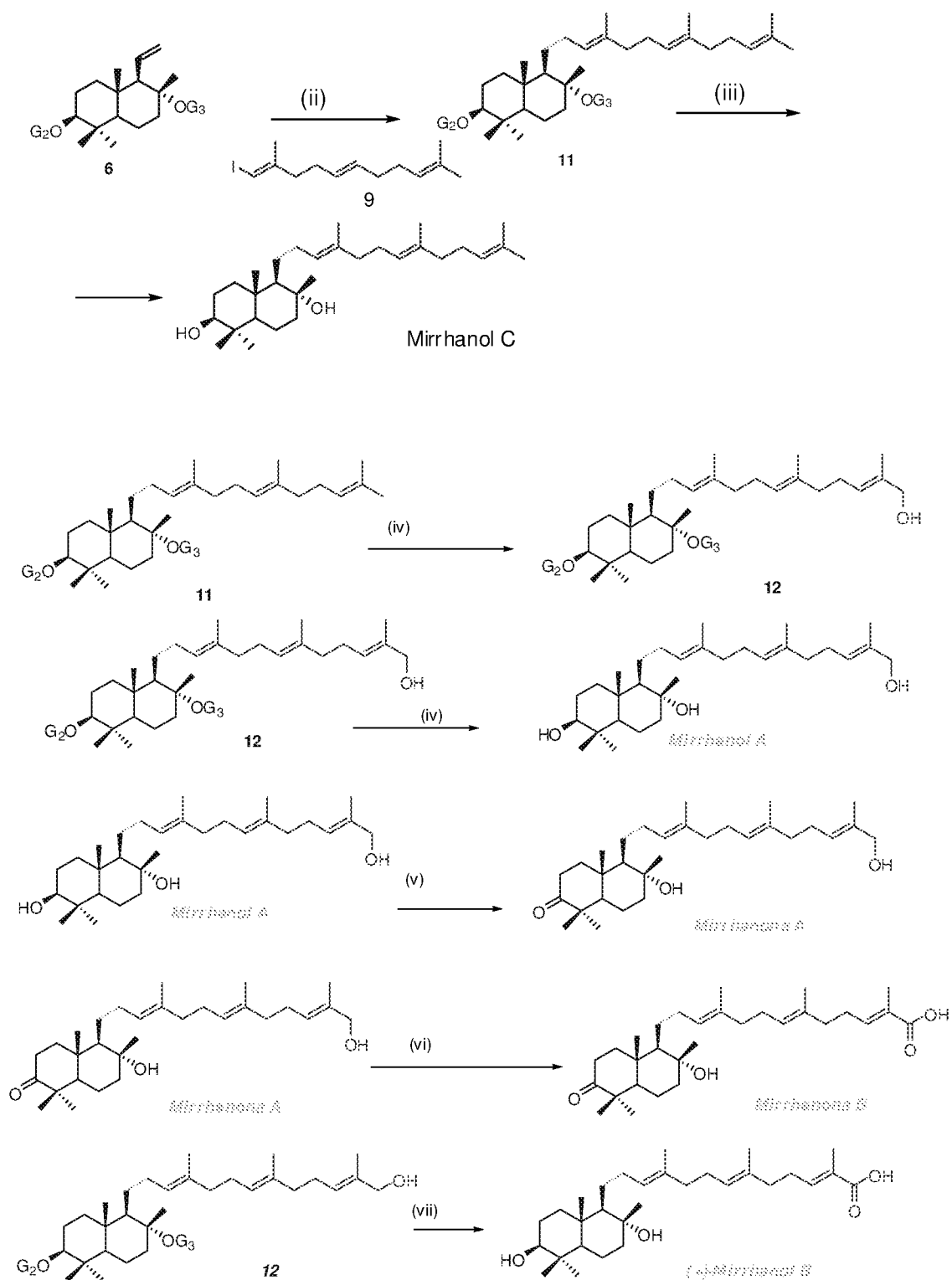
compuesto **7a** de un compuesto **6**, el cual se acopla con un compuesto **9** según un acoplamiento intermolecular B-alquil Suzuki-Miyaura para dar el compuesto intermedio **11**, a partir del cual es posible obtener directa o indirectamente los compuestos mencionados. El acoplamiento Suzuki-Miyaura se trata de una aproximación de síntesis convergente de dos sintones, uno bicíclico, el compuesto **6** y uno acíclico, el compuesto **9**.

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 INVENCIÓN

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
- 5 (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
- 10 (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
- 15 (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 filamentosos tales como

20 *Fusarium fujikuroi*, *Rhizopus arrizus*, *Mucor plumbeus*, *A. niger*, que originan hidroxilaciones por funcionalización de CH₂ 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*.

25 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

30 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

5

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**.

10

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).

15

20

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

25

- 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**.

30

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 pivaloílo. 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 LiAlH_4 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:

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**.

5

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**.

10

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(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$), aunque otros complejos de $\text{Pd}(0)$, como por ejemplo $\text{Pd}(\text{PPH}_3)_4$ también puede emplearse.

15

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.

20

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 atmosfera 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.

25

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-butilsililo (TBSCl), 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.

30

35

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.

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 atmosfera 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-butenol a 0°C, para dar el ácido, y desprotección de los hidroxilos secundario y terciario.

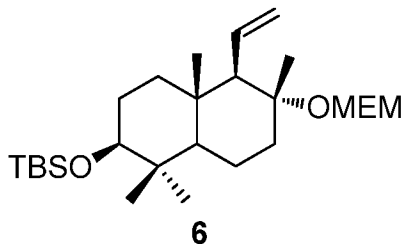
En otro aspecto la invención se relaciona con un nuevo compuesto **7a**, intermedio en el procedimiento de la invención.

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 NaBH₄ en presencia de un disolvente, por ejemplo metanol.

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 (+)-mirrhanol C, (+)-mirrhanol A, (+)-mirrhanona A, (+)-mirrhanona B y (+)-mirrhanol B.

MODOS DE REALIZACIÓN DE LA INVENCION

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

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
 10 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
 15 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.

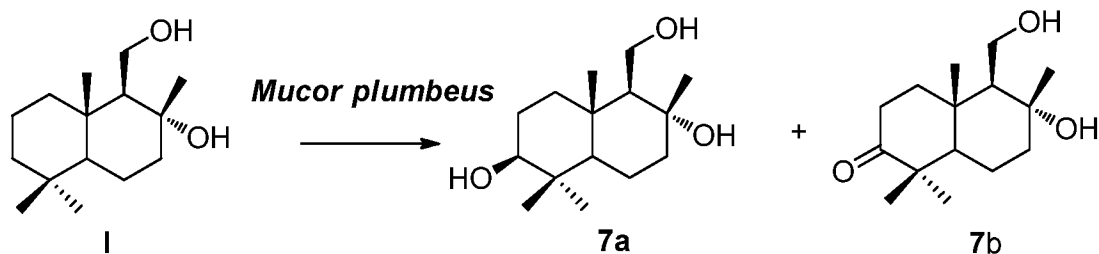
La biotransformación del drimanodiol **I**, con *M. plumbeus* condujo a la formación de
 20 dos productos, el alcohol **7a** y la cetona **7b**, que fueron caracterizados:

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.

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) ^{13}C RMN (CDCl_3 , 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) $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Na}$ m/z 277,1781.

5



Biotransformación del esqueleto drimánico I

10

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 .

15

20

25

A continuación al alcohol primario **IV** (0,35 mmol) se le adicionó (300 mg, 0,708 mmol) Dess-Martin en CH_2Cl_2 (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 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot \text{NaHCO}_3$ (4 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). 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-butoxido potásico (205 mg, 1,83 mmol) a 0°C y dejando 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)

30

[α]₂₀ D= -5.4 (c 1,0, CH₂Cl₂);

IR (película): 3443, 2933, 2855, 2096, 1641, 1461, 1387, 1251, 1130, 1096, 1040, 916, 834, 772 cm⁻¹;

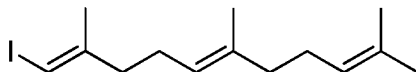
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5,77 (dt, J = 16,7, 10,3 Hz, 1H), 5,13 (dd, J = 10,3, 2,5 Hz, 1H), 4,99 (dd, J = 16,7, 2,5 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,65 (m, S8 2H), 3,51 (t, J = 4,8, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,18 (dd, J = 11,3, 4,4 Hz, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,80 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 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);

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₂₆H₅₀O₄SiNa [M+Na]⁺ 477.3375, encontrado 477.3376.

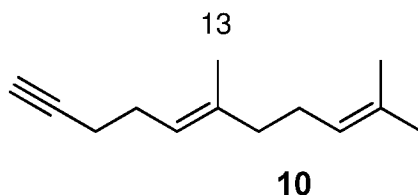
Se obtuvo el compuesto **6** con un 85% de rendimiento para los dos últimos pasos.

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



9

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 × 20 mL), se lavó con NaHCO₃ (3 × 15 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ 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 × 20 mL), se lavó con NaHCO₃ saturado (3 × 15 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) obteniéndose 322 mg 70% de (10): (2E,6E)-2, 6-dimetil-11-(trimetilsilil)undeca-2,6-dien-10-in:



IR (película): 3350, 3034, 2919, 2857, 1668, 1436, 1383 1010 cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃, 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);

¹³C NMR (CDCl₃, 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.

A una disolución de zirconoceno dicloruro (2141 mg, 7,32 mmol) en CH₂Cl₂ (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 CH₂Cl₂ (6 mL), la disolución era de color amarillo limón. Tras 6 horas a 0°C, se enfrió a -30°C, y se le adicionó I₂ (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 NaHCO₃ saturado (2 x 15 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, 1:2) obteniéndose 464 mg 82% de (9).

IR 3419, 2919, 2850, 1644, 1442 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 5,86 (s, 1H), 5,37 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,07 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,22 (t, *J* = 7,9 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);

¹³C NMR (CDCl₃, 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 atmósfera inerte. Esta disolución fue transferida por cánula a otro matraz conteniendo una mezcla del ioduro 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
5 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.

10
[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),
15 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
30 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-butenol a 0°C.

35 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**,

(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 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*.

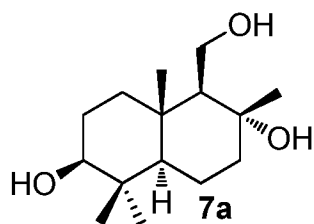
3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, que comprende además la obtención del compuesto **6** a partir del compuesto **7a** mediante las siguientes etapas:

- 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,
- 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**,

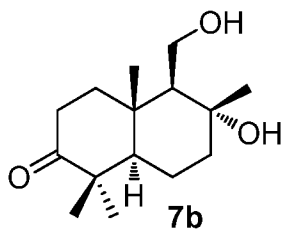
4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el compuesto **9** se obtiene mediante las siguientes etapas:

- 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.

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2013/070536

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C12P, C07C, C12R

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DOMINGO, V. et al. "Enantioselective Total Synthesis of the Potent Anti-inflammatory (+)-Myrrhanol A". Journal of the Organic Chemistry 2009, Volume 74, Number 16, pages 6151-6156. [Available online 06.07.2009]. See page 6151, abstract; page 6152, scheme 2; page 6153, scheme 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, Volume 47, Number 39, pages 8339-8350. See page 8339, abstract; page 8341, figure.	1-8
A	CRAVOTTO, G. et al. "Farnesyloxycoumarins, a new class of squalene-hopene cyclase inhibitors": Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2004, Volume 14, pages 1931-1934. See page 1931, figure 1, compounds 6 and 8.	1-8

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

☐ See patent family annex.

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

Date of the actual completion of the international search
12/11/2013

Date of mailing of the international search report
(20/11/2013)

Name and mailing address of the ISA/

Authorized officer
G. Esteban García

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)

Facsimile No.: 91 349 53 04

Telephone No. 91 3495425

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2013/070536

C (continuation).			DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages			Relevant to claim No.	
A	MAURS, M. et al. "Microbial hydroxylation of natural drimenic lactones". <i>Phytochemistry</i> 1999, Volume 52, pages 291-296. See page 291, abstract; page 292, table 1 and figure.			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." <i>Journal of the American Chemical Society</i> 1974, Volumen 96, Number 7, pages 2253-2255. See page 2253, paragrah 1, compounds 1 and 3a; page 2254, column 2, paragrah 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>)". <i>Chemical & Pharmaceutical Bulletin</i> , Octubre 2004, Volume 52, Number 10, pages 1200-1203. See page 1201, chart 1; pages 1202-1203, Experimental Part.			1-8	
A	AHMED, A.A. et al. "Ferulsinaic acid, a sesquiterpene coumarin with a rare carbon skeleton from <i>Ferula species</i> ". <i>Phytochemistry</i> 2007, Volume 68, pages 680-687. [Available online 26.01.2007]. See page680, abstract; page 680, column 2, paragraph 2; page 681, figure, compound 4.			1-8	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2013/070536

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

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)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2013/070536

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver Hoja Adicional

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

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

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

C12P, C07C, C12R

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

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

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

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
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. "Farnesylxycoumarins, 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

☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

☐ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

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

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
12/11/2013

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
20 de noviembre de 2013 (20/11/2013)

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

Funcionario autorizado
G. Esteban García
Nº de teléfono 91 3495425

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ES2013/070536

C (Continuación).		DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
A	MAURS, M. et al. "Microbial hydroxylation of natural drimenic lactones". <i>Phytochemistry</i> 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." <i>Journal of the American Chemical Society</i> 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>)". <i>Chemical & Pharmaceutical Bulletin</i> , 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> ". <i>Phytochemistry</i> 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

CLASIFICACIONES DE INVENCION

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)