

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 027**

21 Número de solicitud: 201531158

51 Int. Cl.:

C07C 13/465 (2006.01)

C07C 13/567 (2006.01)

C07C 4/18 (2006.01)

C07C 47/542 (2006.01)

C07C 47/546 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

04.08.2015

43 Fecha de publicación de la solicitud:

30.09.2015

71 Solicitantes:

UNIVERSIDAD DE GRANADA (100.0%)
Hospital Real. Avda. del Hospicio s/n
18071 Granada ES

72 Inventor/es:

ÁLVAREZ DE MANZANEDA ROLDÁN, Enrique;
CHANHBOUN KARIMI, Rachid y
GUARDIA MONTEAGUDO, Juan José

74 Agente/Representante:

MUÑOZ ORELLANA, Juan Antonio

54 Título: **Procedimiento para la preparación de derivados de 1,1,2-trialquil-1H-indeno a partir de derivados de 2-(1,1,2-trialquil-3-oxopropil)benzaldehído**

57 Resumen:

Procedimiento para la preparación de derivados de 2-alquil-1H-indeno y 2,3,4,4a-tetrahidro-1H-fluoreno a partir de derivados de 2-(2-alquil-3-oxopropil)benzaldehído y 2-(2-formilciclohexil)benzaldehído, respectivamente.

La presente invención describe un procedimiento para la preparación de derivados de 2-alquil-1H-indeno y de 2,3,4,4a-tetrahidro-1H-fluoreno, mediante tratamiento ácido de derivados de 2-(2-alquil-3-oxopropil)benzaldehído y 2-(2-formilciclohexil)benzaldehído, respectivamente.

ES 2 547 027 A1

DESCRIPCIÓN

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE 1,1,2-TRIALQUIL-1H-INDENO A PARTIR DE DERIVADOS DE 2-(1,1,2-TRIALQUIL-3-OXOPROPIL) BENZALDEHÍDO

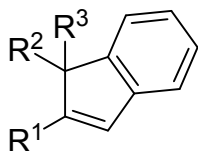
5

CAMPO DE LA INVENCION

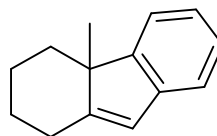
La presente invención se encuadra dentro del campo de la síntesis orgánica, en particular, de compuestos con esqueleto de 1,1,2-trialquil-1H-indeno, a partir de
10 derivados de 2-(1,1,2-trialquil-3-oxopropil)benzaldehído.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Se han descrito diversos procedimientos para la preparación de derivados de 1H-indeno, siendo los más habituales
15 aquellos que implican reacciones de acilación de Friedel-Crafts intramoleculares [I. Masao et al. 2010, *J. Chem. Res.* 325 y referencias que allí se citan], procesos de ciclación de o-alil bencil haluros y compuestos relacionados, catalizados por Pd [G.-Z. Wu et al. 1989, *J. Org. Chem.* **54**, 2507] y reacciones intramoleculares de alquiliden carbenoides con aril carbaniones [H. Yanagisawa et al. 2003, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **76**, 2009]. Más recientemente se han descrito procesos de ciclación de 2-
20 alquinil-arilepóxidos, catalizados por rutenio [L. Ming-Yuan et al. 2004, *J. Org. Chem.* **69**, 7700].



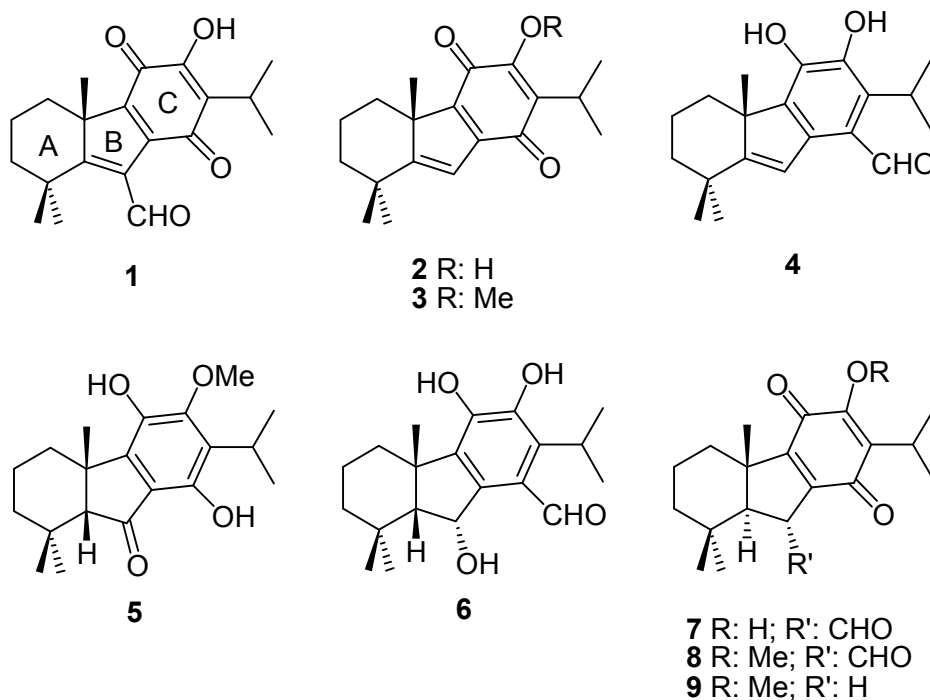
1,1,2-trialquil-1H-indeno



4a-metil-2,3,4,4a-tetrahidro-1H-fluoreno

La unidad de 1,1,2-trialquil-1H-indeno forma parte del
30 fragmento de 4a-metil-2,3,4,4a-tetrahidro-1H-fluoreno, presente en algunos terpenoides de gran interés, como los taiwaniaquinoides. Estos son un grupo de terpenoides que presentan un poco usual esqueleto reordenado 5(6→7) o 6-

nor-5(6→7)abeo-abietano, que han sido aislados de algunas especies de coníferas del Este de Asia, tales como *Taiwania cryptomerioides*, y poseen una prometedora actividad biológica [para un reciente review, ver G. Majetich et al. 2010, *J. Nat. Prod.* **73**, 284]. Estos compuestos poseen un anillo fenólico o quinónico, y un esqueleto de 4a-metiltetrahidrofluoreno, como taiwaniaquinona D (**1**) [W. Lin et al. 1996, *Phytochemistry* **42**, 1657], H (**2**) [C.-I. Chang et al. 2005, *Planta Med.* **71**, 72], dicroanona (**3**) o dicroanal B(**4**) [K. Kawazoe et al. 1999, *Phytochemistry*, **50**, 493]. También los hay con esqueleto de 4a-metilhexahidrofluoreno, y unión A/B *cis*, como taiwaniaquinol B (**5**) [W. Lin et al. 1995, *Phytochemistry* **40**, 871] o dicroanal A (**6**) [K. Kawazoe et al. 1999, *Phytochemistry*, **50**, 493], y con unión A/B *trans*, como taiwaniaquinona A (**7**) [W. Lin et al. 1995, *Phytochemistry* **40**, 871], F (**8**) [C. Chang et al., 2003, *Chem. Pharm. Bull.* **51**, 1420] y G (**9**) [C.-I. Chang et al. 2005, *Planta Med.* **71**, 72].



20

La novedosa estructura de este tipo de compuestos y la prometedora actividad biológica que exhiben algunos de

ellos ha motivado el desarrollo de métodos de síntesis por parte de diversos grupos. La aproximación AC-ABC es normalmente la estrategia más empleada. La construcción del esqueleto de 4a-metiltetra- (o 4-metilhexa-) fluoreno
5 implica usualmente la utilización de un sintón monoterpénico, como β -ciclocitral o ácido ciclogeránico, junto con un derivado fenólico. En otros casos, la elaboración del esqueleto de 4a-metiltetra (o hexa) hidro-1H-fluoreno de los taiwaniaquinoides se ha realizado
10 mediante la contracción del anillo B de un sistema tricíclico 6-6-6 ABC. Se han utilizado tres estrategias para lograr este propósito: 1) Un proceso en cascada que implica un reordenamiento del ácido bencílico / descarboxilación [K. Gademann et al. 2010, *Chem. Eur. J.*
15 **16**, 7692]; 2) La apertura y posterior cierre del anillo B mediante ozonólisis / condensación aldólica [M. Node et al. 2007, *Bioorg. Med. Chem.* **15**, 2736; E. Alvarez-Manzaneda et al. 2010, *Chem. Commun.* **46**, 9244; 2012, *J. Org. Chem.* **77**, 573] y 3) Un reordenamiento de Wolff de la adecuada α -
20 diazocetona [K. Gademann et al. 2013, *Org. Lett.* **15**, 1390; A. Li et al. 2013, *Org. Lett.* **15**, 2022].

La mayoría de los procedimientos conocidos en el estado de la técnica para la síntesis de este tipo de compuestos
25 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 comercial.

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

35 **OBJETO DE LA INVENCION**

Para superar las desventajas de los procedimientos

conocidos, la presente invención permite obtener compuestos con estructura de 1,1,2-trialquil-1H-indeno a partir de derivados de 2-(1,1,2-trialquil-3-oxopropil)benzaldehído, mediante un nuevo y sencillo procedimiento que comprende una condensación aldólica intramolecular y el posterior reordenamiento del hemiacetal derivado del correspondiente aldol, con pérdida de ácido fórmico. Este nuevo procedimiento permite disminuir el número de etapas de síntesis, su coste, así como aumentar el rendimiento en producto final.

También son objeto de la invención los intermedios de síntesis (14) y (20).

15 DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de preparación de compuestos con estructura de 1,1,2-trialquil-1H-indeno a partir de derivados de 2-(1,1,2-trialquil-3-oxopropil)benzaldehído.

El procedimiento, en adelante "procedimiento de la invención", comprende la transformación de un derivado de 2-(1,1,2-trialquil-3-oxopropil)benzaldehído (compuesto inicial) mediante tratamiento en condiciones ácidas para obtener un compuesto con estructura 1,1,2-trialquil-1H-indeno (compuesto final). Con este tratamiento en condiciones ácidas se consigue someter a los compuestos de partida a una condensación aldólica intramolecular y posteriormente, al reordenamiento del hemiacetal derivado del correspondiente aldol.

En particular, el tratamiento en condiciones ácidas se lleva a cabo a partir de una disolución del correspondiente compuesto inicial en un disolvente inerte, que se trata con un ácido orgánico, inorgánico o resina catiónica.

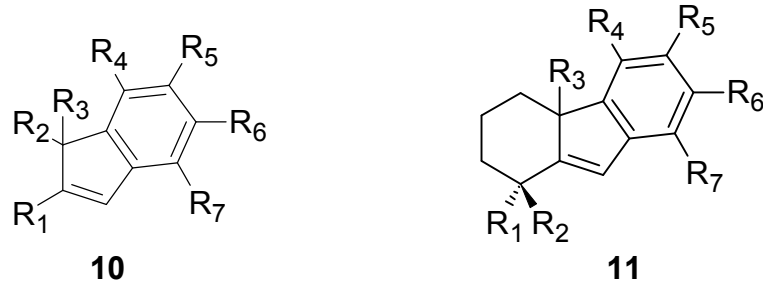
El disolvente inerte puede ser un disolvente seleccionado del grupo formado por tolueno, xileno, dimetilformamida, diclorometano y cloroformo.

5

El tratamiento se realiza a temperatura superior a 20°C, preferentemente a una temperatura entre 25°C y la temperatura de ebullición del disolvente empleado.

10

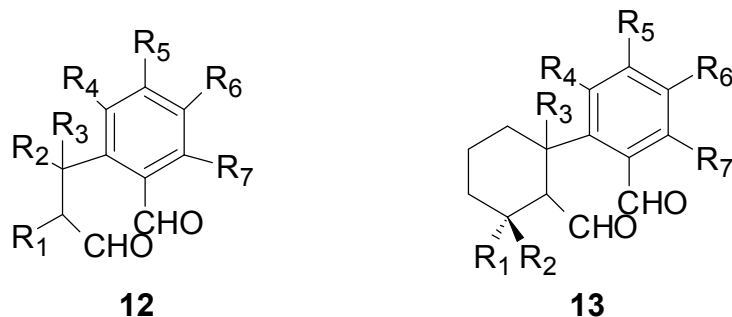
En dos realizaciones particulares, el procedimiento de la invención comprende preparar un compuesto de fórmula general **10** o un compuesto de fórmula general **11**,



15

mediante tratamiento en condiciones ácidas de un dialdehído de fórmula general **12** o de fórmula general **13**, respectivamente.

20



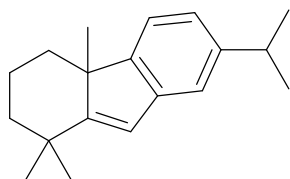
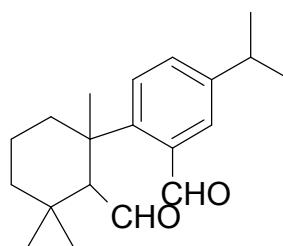
donde R_1 , R_2 y R_3 representa un grupo seleccionado de entre -R, $-CH_2OR$, $-COR$, $-COOH$, $-COOR$, $-CONR_2$, donde -R representa un hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado, o

arilo,

donde R_4 , R_5 , R_6 y R_7 representan independientemente un grupo
seleccionado de entre H, -R, -CHO, -COR, -CN, -COOH, -COOR,
-CONR₂, -CF₃, -CH₂OH, -CH₂Cl, -CH₂NR₂, -CH₂COOH, -CH=CH₂,
5 halógeno, -NO₂, -NR₂, -OR, -SO₂R, donde -R representa un
hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, o
arilo.

En una realización particular, la transformación de los
10 compuestos **12** o **13** en los derivados **10** o **11**,
respectivamente, comprende el tratamiento de una disolución
del correspondiente dialdehído **12** o **13** en un disolvente
inerte, tal como por ejemplo tolueno, xileno,
dimetilformamida, diclorometano o cloroformo, con un ácido
15 orgánico, inorgánico o resina catiónica, a temperatura
ambiente o en caliente.

En una realización particular, el procedimiento permite
preparar derivados de 7-isopropil-1,1,4a-trimetil-2,3,4,4a-
20 tetrahidro-1H-fluoreno (30), relacionados estructuralmente
con taiwaniaquinoides, a partir de derivados de 2-(2-
formil-1,3,3-trimetilciclohexil)-5-isopropilbenzaldehído
(31).

**30****31**

25

30

MODOS DE REALIZACIÓN

A continuación se describen algunos casos particulares de la invención, resumidos en la Tabla 1, que en ningún modo deben considerarse una limitación del alcance de la misma:

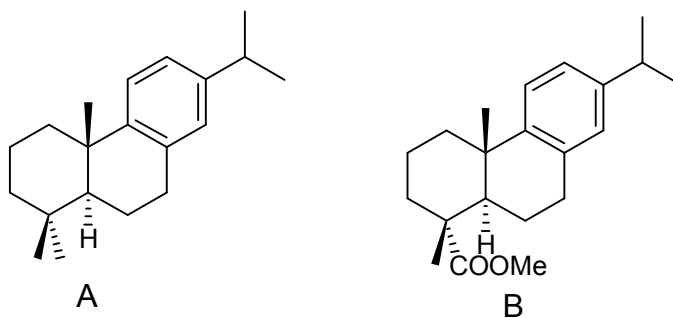
Compuesto inicial	Compuesto final
(14) R ₁ : Me, R ₂ : H	(15) R ₁ : Me, R ₂ : H
(16) R ₁ : Me, R ₂ : OH	(17) R ₁ : Me, R ₂ : OH
(18) R ₁ :Me, R ₂ : OMe	(19) R ₁ :Me, R ₂ : OMe
(20) R ₁ :COOMe, R ₂ : OMe	(20) R ₁ :COOMe, R ₂ : OMe

Tabla 1: Ejemplos de compuestos obtenidos por el procedimiento de la invención y sus correspondientes precursores.

10

Aunque no se han descrito previamente, los compuestos de partida (intermedios) **(14)** y **(20)** se prepararon a partir de los compuestos A y B, respectivamente, siguiendo el mismo procedimiento utilizado en la preparación de los compuestos conocidos **(16)** y **(18)** [T. Kato et al. Bioorg. Med. Chem. 2007, 15, 2736-2748]

15



(R)-7-Isopropil-1,1,4a-trimetil-2,3,4,4a-tetrahidro-1H-fluoreno (15).

Sobre una disolución de 2-((1S,2S)-2-formil-1,3,3-trimetilciclohexil)-5-isopropilbenzaldehido (**14**) (0.6 g, 2.0 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se añade ácido canfosulfónico (0.51 g, 2.2 mmol) y la mezcla se calienta a reflujo durante 6 días. Transcurrido este tiempo, se evapora el disolvente y el crudo resultante se somete a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano). Se obtienen así 1.16 g (74%) del compuesto **15**.

- $[\alpha]_D^{25} = +16.1$ (c 10.2, CHCl₃).
- **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.95-1.05 (1H, m), 1.09-1.15 (1H, m), 1.27 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.28 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.28 (3H, s), 1.31 (3H, s), 1.38 (3H, s), 1.58-1.69 (2H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 2.15 (1H, dd, $J = 12.8, 1.6$ Hz), 2.93 (1H, h, $J = 6.9$ Hz), 6.36 (1H, s), 7.01 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.18 (1H, s)
- **RMN-¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 19.8 (CH₂), 23.5 (CH₃), 24.30 (CH₃), 24.32 (CH₃), 25.3 (CH₃), 31.3 (CH₃), 34.1 (CH), 38.1 (CH₂), 42.7 (CH₂), 50.9 (C), 118.4 (CH), 120.6 (CH), 120.8 (CH), 122.2 (CH), 142.2 (C), 147.0 (C), 152.7 (C), 164.2 (C).
- IR (film) ν_{max} (cm⁻¹): 2946, 1724, 1456, 1228, 1154, 891.

(R)-2-Isopropil-4b,8,8-trimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4bH-fluoren-3-ol (17).

Sobre una disolución de 2-((1S,2S)-2-formil-1,3,3-trimetilciclohexil)-4-hidroxi-5-isopropilbenzaldehido (**16**) (0.3 g, 1 mmol) en diclorometano (5 mL) se añade resina Amberlyst A-15 (20 mg) y se agita a temperatura ambiente durante 6 horas. A continuación se evapora a vacío, proporcionando un residuo que, tras cromatografía en

columna de gel de sílice (hexano/éter 7: 3 3), rinde 0.24 g (90%) del compuesto **17**.

- $[\alpha]_D^{25} = + 27.6$ (c 55.1, CHCl_3).

5 - **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.20 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.21 (3H, s), 1.21 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.25 (3H, s), 1.29 (3H, s), 3.31 (1H, h, $J = 6.9$ Hz), 6.26 (1H, s), 6.76 (1H, s), 7.06 (1H, s).

10 - **RMN-¹³C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 21.1 (CH_2), 23.78 (CH_3), 23.80 (CH_3), 24.7 (CH_3), 26.5 (CH), 28.2 (CH_3), 32.3 (CH_3), 36.5 (C), 39.6 (CH_2), 44.1 (CH_2), 51.9 (C), 110.1 (CH), 119.2 (CH), 122.2 (CH), 133.7 (C), 135.4 (C), 153.2 (C), 155.2 (C), 161.6 (C).

15 - **IR (film) ν_{max} (cm^{-1}):** 2945, 1846, 1723, 1673, 1624, 1446, 1253, 1154, 982, 889.

(R)-7-Isopropil-6-metoxi-1,1,4a-trimetil-2,3,4,4a-tetrahidro-1H-fluoreno (19).

20 Sobre una disolución de 2-((1S,2S)-2-formil-1,3,3-trimetilciclohexil)-5-isopropil-4-metoxibenzaldehido (**18**) (0.39 g, 1.2 mmol) en diclorometano (6 mL) se añade ácido sulfúrico concentrado (0.1 mL) y se agita a temperatura ambiente durante 5 min. A continuación se añade éter (45 mL) y agua (12 mL), y la fase orgánica se lava con agua (2
25 x 12 mL) y salmuera (1 x 12 mL), y se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente obteniendo un crudo tras someter a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/éter 9 : 1), rinde 0.31 g (91%) del compuesto **19**.

30

- $[\alpha]_D^{25} = + 31.0$ (c 40.3, CHCl_3).

- **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.20 (3H, d, $J = 7.3$

Hz), 1.21 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.40 (3H, s), 1.54 (3H, s), 1.72-1.77 (2H, m), 1.79 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 1.93 (2H, dd, $J = 13.4, 10.6$ Hz), 2.13 (1H, d, $J = 12.7$ Hz), 3.31 (1H, h, $J = 7.3$ Hz), 3.81 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.16 (1H, s), 6.78 (1H, s), 7.12 (1H, s).

- **RMN-¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 20.0 (CH₂), 23.2 (CH₃), 23.2 (CH₃), 23.9 (CH₃), 25.6 (CH₃), 26.9 (CH), 31.4 (CH₃), 35.6 (C), 38.4 (CH₂), 42.9 (CH₂), 51.2 (C), 56.1 (CH₃), 104.8 (CH), 117.9 (CH), 120.5 (CH), 134.7 (C), 135.1 (C), 153.8 (C), 154.6 (C), 162.0 (C).

- **IR (film) ν_{\max} (cm⁻¹):** 2959, 2846, 1725, 1458, 1251, 1153, 847.

(1R,4aR)- 7-Isopropil-6-metoxi-1,4a-dimetil-2,3,4,4a-tetrahidro-1H-fluoren-1-carboxilato de metilo (21).

Sobre una disolución de (1R,2R,3S)- 2-formil-3-(2-formil-4-isopropil-5-metoxifenil)-1,3-dimetilciclohexancarboxilato de metilo (**20**) (0.37 g, 1 mmol) en diclorometano (5 mL) se añade resina Amberlyst A-15 (20 mg) y se agita a temperatura ambiente durante 6 horas. A continuación se evapora a vacío, proporcionando un residuo que, tras cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/éter 8 : 2), rinde 0.24 g (73%) del compuesto **21**.

- **$[\alpha]_D^{25} = + 27.6$** (c 55.1, CHCl₃).

- **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.20 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.21 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.40 (3H, s), 1.54 (3H, s), 1.72-1.77 (2H, m), 1.79 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 1.93 (2H, dd, $J = 13.4, 10.6$ Hz), 2.13 (1H, d, $J = 12.7$ Hz), 3.31 (1H, h, $J = 7.3$ Hz), 3.81 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.16 (1H, s), 6.78 (1H, s), 7.12 (1H, s).

- **RMN-¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18.8 (CH₂), 21.4 (C),

ES 2 547 027 A1

22.9 (CH₃), 23.0 (CH₃), 24.1 (CH₃), 26.7 (CH), 36.4 (CH₂), 37.6 (CH₂), 47.9 (C), 51.8 (CH₃), 52.3 (C), 55.8 (CH₃). 104.3 (CH), 118.3 (CH), 122.8 (CH), 133.0 (C), 135.0 (C), 153.2 (C), 153.7 (C), 154.9 (C), 176.7 (C).

5 - **IR (film) ν_{\max} (cm⁻¹):** 2945, 1846, 1723, 1673, 1624, 1446, 1253, 1154, 982, 889.

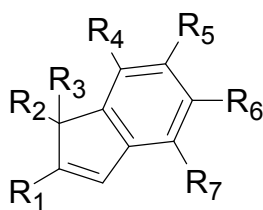
REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento de obtención de compuestos con estructura de 1,1,2-trialquil-1H-indeno mediante tratamiento en condiciones ácidas de derivados de 2-(1,1,2-trialquil-3-oxopropil)benzaldehído.

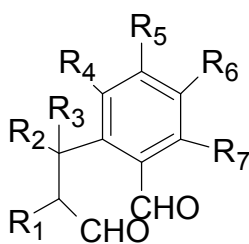
2.- Procedimiento según reivindicación anterior caracterizado porque el tratamiento en condiciones ácidas se lleva a cabo a partir de una disolución del derivados de un derivado de 2-(1,1,2-trialquil-3-oxopropil)benzaldehído en un disolvente inerte, que se trata con un ácido orgánico, inorgánico o resina catiónica.

3.- Procedimiento según reivindicación anterior caracterizado porque el disolvente inerte se selecciona del grupo formado por tolueno, xileno, dimetilformamida, diclorometano y cloroformo.

4.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para obtener un compuesto de fórmula general **10**

**10**

mediante tratamiento en condiciones ácidas de un dialdehído de fórmula general **12**

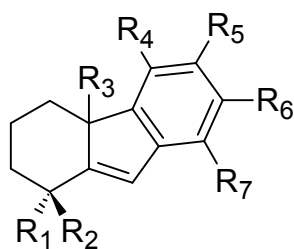
**12**

donde R₁, R₂ y R₃ representa un grupo seleccionado de entre -R, -CH₂OR, -COR, -COOH, -COOR, -CONR₂, donde -R representa un hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, o arilo,

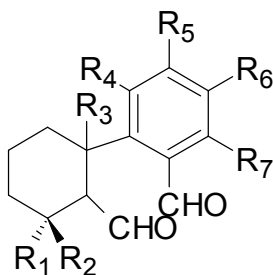
donde R₄, R₅, R₆ y R₇ representan independientemente un grupo seleccionado de entre H, -R, -CHO, -COR, -CN, -COOH, -COOR, -CONR₂, -CF₃, -CH₂OH, -CH₂Cl, -CH₂NR₂, -CH₂COOH, -CH=CH₂, halógeno, -NO₂, -NR₂, -OR, -SO₂R, donde -R representa un hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, o arilo.

5.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para obtener o un compuesto de fórmula general **11**,

15

**11**

mediante tratamiento en condiciones ácidas de un dialdehído de fórmula general **13**

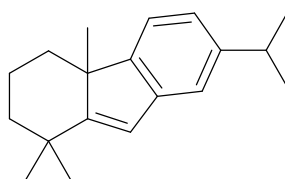
**13**

donde R_1 , R_2 y R_3 representa un grupo seleccionado de entre -
 R , $-CH_2OR$, $-COR$, $-COOH$, $-COOR$, $-CONR_2$, donde $-R$ representa un
hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado, o
arilo,

5 donde R_4 , R_5 , R_6 y R_7 representan independientemente un grupo
seleccionado de entre H , $-R$, $-CHO$, $-COR$, $-CN$, $-COOH$, $-COOR$,
 $-CONR_2$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2Cl$, $-CH_2NR_2$, $-CH_2COOH$, $-CH=CH_2$,
halógeno, $-NO_2$, $-NR_2$, $-OR$, $-SO_2R$, donde $-R$ representa un
10 hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado, o
arilo.

6.- Procedimiento según reivindicación 5 para preparar de
derivados de 7-isopropil-1,1,4a-trimetil-2,3,4,4a-
tetrahidro-1H-fluoreno **(30)**

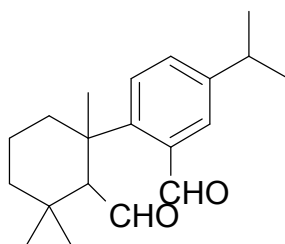
15



30

a partir de derivados de 2-(2-formil-1,3,3-
trimetilciclohexil)-5-isopropilbenzaldehido **(31)**

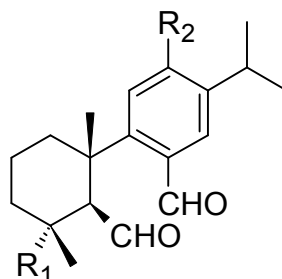
20



31

7.- Compuesto intermedio de fórmula

25



5

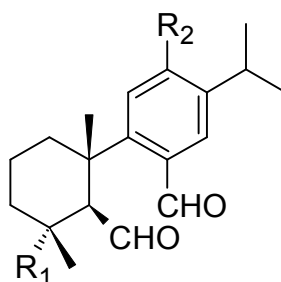
donde R_1 es Me y R_2 es H.

8.- Procedimiento según reivindicación 5 para obtener (R)-
 10 7-Isopropil-1,1,4a-trimetil-2,3,4,4a-tetrahidro-1H-fluoreno
 (15) a partir de 2-((1S,2S)-2-formil-1,3,3-
 trimetilciclohexil)-5-isopropilbenzaldehido **(14)**.

9.- Procedimiento según reivindicación 5 para obtener (R)-
 15 2-Isopropil-4b,8,8-trimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4bH-fluoren-
 3-ol **(17)** a partir de 2-((1S,2S)-2-formil-1,3,3-
 trimetilciclohexil)-4-hidroxi-5-isopropilbenzaldehido **(16)**

10.- Procedimiento según reivindicación 5 para obtener
 20 (R)-7-Isopropil-6-metoxi-1,1,4a-trimetil-2,3,4,4a-
 tetrahidro-1H-fluoreno **(19)** a partir de 2-((1S,2S)-2-
 formil-1,3,3-trimetilciclohexil)-5-isopropil-4-
 metoxibenzaldehido **(18)**.

25 11.- Compuesto intermedio de fórmula



donde R_1 es COOMe y R_2 es OMe.

5 12.- Procedimiento según reivindicación 5 para obtener
 (1R,4aR)- 7-Isopropil-6-metoxi-1,4a-dimetil-2,3,4,4a-
 tetrahidro-1H-fluoren-1-carboxilato de metilo **(21)** a partir
 de (1R,2R,3S)- 2-formil-3-(2-formil-4-isopropil-5-
 metoxifenil)-1,3-dimetilciclohexancarboxilato de metilo
 10 **(20)**.

15

20



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201531158

②② Fecha de presentación de la solicitud: 04.08.2015

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	KATOH, T. et al. "Synthesis of DL-standishinal and its related compounds for the studies on structure-activity relationship of inhibitory activity against aromatase". Bioorganic & Medicinal Chemistry 2007, Volumen 15, páginas 2736-2748. [Disponible en línea el 20.01.2007]. Ver página 2736, resumen; página 2737, figura 1; página 2739, tablas 1 y 2.	1-12
A	TAHARA, A. et al. "Diterpenoids. XII. Catalytic Hydrogenation of D ^{5,6} -and 6-Enol Acetoxy-hydrofluorene Derivatives. A Synthesis of Hydrofluorene Derivatives (cis-A/B-Ring Fusion (a C ₅ -H)). Chemical and Pharmaceutical Bulletin 1969, Volumen 17, Número 1, páginas 68-74. Ver página 69, cuadro 1.	1-12
A	KAKDE, B.N. et al. "Metal triflate-catalyzed cyclization of arylvinylcarbinols: formal synthesis of (±)-dichroanone and (±)-taiwaniaquinone H". RCS Advances 2013, Volumen 3, páginas 8176-8179. Ver página 8176, resumen; página 8177, tabla 1.	1-12
A	LIAO, X. et al. "Enantioselective Total Syntheses of (-)-Taiwaniaquinone H and (-)-Taiwaniaquinol B by Iridium-Catalyzed Borylation and Palladium-Catalyzed Asymmetric α -Arylation". Journal of the American Chemical Society 2011, Volumen 133, páginas 2088-2091. [Disponible en línea el 26.01.2011]. Ver página 2088, resumen; página 2089, esquema 3.	1-12
A	KUMAR JANA, C. et al. "Connecting C ₁₉ Norditerpenoids to C ₂₀ Diterpenes: Total Syntheses of 6-Hydroxy-5,6-dehydrosugiol, 6-Hidroxysugiol, and Taiwaniaquinone H, and Formal Synthesis of Dichroanone". Synthesis 2010, Número 13, páginas 2223-2232. Ver página 2226, esquema 7, compuesto 28.	1-12
A	TANG, S. et al. "Application of a Domino Friedel-Crafts Acylation/Alkylation Reaction to the Formal Syntheses of (±)-Taiwaniaquinol B and (±)-Dichroanone". Organic Letters 2008, Volumen 10, Número 9, páginas 1855-1858. [Disponible en línea el 08.04.2008]. Ver página 1857, esquema 3, compuesto 18; esquema 4.	1-12
A	MAJETICH, G. & SHIMKUS, J.M. "The Taiwaniaquinoids: A Review". Journal of Natural Products 2010, Volumen 73, Número 2, páginas 284-298. [Disponible en línea el 26.01.2010]. Ver página 284, figura 1; página 285, figura 2; página 287, esquema 4, compuesto 64.	1-12

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones n.º:

Fecha de realización del informe
21.09.2015

Examinador
G. Esteban García

Página
1/6



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201531158

②② Fecha de presentación de la solicitud: 04.08.2015

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	MONTEIRO, S.M.C.S. et al. "Synthesis and structural characterisation of ring B oxidized derivatives of dehydroabiatic acid". New Journal of Chemistry 2001, Volumen 25, páginas 1091-1097. [Disponible en línea el 17.07.2001]. Ver página 1091, esquema 3, compuesto 7.	1-12

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
21.09.2015

Examinador
G. Esteban García

Página
2/6

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07C13/465 (2006.01)

C07C13/567 (2006.01)

C07C4/18 (2006.01)

C07C47/542 (2006.01)

C07C47/546 (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, REGISTRY, HCAPLUS, XPESP, NPL, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, PUBMED, GOOGLESCHOLAR

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 21.09.2015

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-12	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-12	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	KATOH, T. et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry 2007, Vol. 15, pp. 2736-2748.	20.01.2007
D02	TAHARA, A. et al. Chemical and Pharmaceutical Bulletin 1969, Vol. 17, N° 1, pp. 68-74.	1969
D03	KAKDE, B.N. et al. RCS Advances 2013, Vol. 3, pp. 8176-8179.	2013
D04	LIAO, X. et al. Journal of the American Chemical Society 2011, Vol. 133, pp. 2088-2091	26.01.2011

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 obtención** de compuestos con estructura de 1,1,2-trialquil-1H-indeno por tratamiento en condiciones ácidas de derivados de 2-(1,1,2-trialquil-3-oxopropil)benzaldehído y los compuestos intermedios derivados de benzaldehído de fórmulas **14** y **20**.

El documento D01, que se considera el estado de la técnica más cercano a la invención, divulga un procedimiento en varias etapas para la síntesis de DL-standishinal (**1**), un diterpeno que comprende un anillo de indano con un grupo hidroxilo como sustituyente en el anillo de cinco miembros (ver página 2737, figura 1). El procedimiento comprende la condensación aldólica de un dialdehído **2**, que responde a la fórmula general **13** (y, por tanto, también **12**) de la solicitud, utilizando como catalizador ácido *d*-canforsulfónico en diclorometano (ver página 2736, resumen; página 2739, tabla 2). El aldehído **2**, que coincide exactamente con el compuesto **16** de la solicitud, se obtiene a partir del correspondiente metiléter, que es el compuesto **18** de la invención (ver página 2739, tabla 1). La reacción del derivado de 2-(1,1,2-trialquil-3-oxopropil)benzaldehído **2** transcurre con ciclación intramolecular por ataque al carbono en posición 3 del anillo aromático, lo que da lugar a DL-standishinal (**1**).

A diferencia del procedimiento divulgado en el documento D01, en el procedimiento reivindicado en la solicitud la condensación aldólica del derivado de 2-(1,1,2-trialquil-3-oxopropil)benzaldehído **2** da lugar a la ciclación intramolecular por ataque al grupo formilo que se encuentra en posición **1** del anillo aromático, que tras el posterior reordenamiento y pérdida de ácido fórmico da lugar a un derivado de indeno.

Los productos resultantes de ambos procedimientos son también, como consecuencia de ello, diferentes. Así, el DL-standishinal (**1**) obtenido por el procedimiento divulgado en D01, aunque comparte la mayor parte de los sustituyentes con el compuesto **11** de la invención, comprende un anillo de indano con un grupo hidroxilo como sustituyente en el anillo de cinco miembros, en lugar del anillo de indeno presente en **11**.

El documento D02 divulga un procedimiento para la preparación hidrofluorenos, entre los que se incluyen los compuestos **XV** y **XVI**, que se incluyen en la fórmula general **11** de la invención (cuando en ésta R₁ y R₃ son metilo; R₄, R₅, R₆ y R₇ son H; y R₂ es CO₂Me o CO₂H, respectivamente) (ver página 69, cuadro 1). Estos compuestos se preparan por deshidratación del derivado de hidroxiindano **XIII**, que a su vez procede de un compuesto tricarbóxico abierto derivado de ácido benzoico (el intermedio **VII** u **VIII**), cuya ciclación intramolecular da lugar a la indanona de fórmula **IV**, **V** o **VI**.

El documento D03 divulga un procedimiento para la síntesis de los taiwaniaquinoides (±)-dicroanona (**1a**) y (±)-taiwaniaquinona H (**1b**) que incluye como etapa clave la ciclación, catalizada por un triflato metálico, de un arilvinilcarbinol preparado a partir de β-ciclocitral (ver página 8176, resumen). Así, la ciclación del carbinol **2a** da lugar al compuesto **31**, que se incluye en la fórmula general **11** de la invención (ver página 8177, tabla 1).

El documento D04 divulga un procedimiento para la síntesis de (-)-taiwaniaquinona H y (-)-taiwaniaquinol B por una ruta que incluye la α-arilación asimétrica catalizada por paladio de una cetona con un bromuro de arilo. La síntesis se completa con la construcción del anillo tricíclico presente en esta familia de compuestos (ver página 2088, resumen). Así, la ciclohexanona **10** se transformó, por medio de una reacción de epoxidación de Corey-Chaykovsky, en el epóxido **9** que, a su vez, dio lugar al tetrahidrofluoreno **8** (que está incluido en la fórmula general **11** de la solicitud) vía reordenamiento al aldehído intermedio (ver página 2089, esquema 3).

Los documentos citados D01-D04 divulgan procedimientos alternativos para la síntesis de derivados de hidrofluoreno con estructura similar a los productos de la invención mediante la construcción del esqueleto tricíclico por ciclación intramolecular a partir de un derivado de ciclohexilbenceno.

En consecuencia, los documentos citados muestran sólo el estado de la técnica del campo al que pertenece la invención. Ninguno de ellos, tomado solo o en combinación con los otros, divulga ni contiene sugerencia alguna que pudiera dirigir al experto en la materia hacia un procedimiento como el de la invención para la obtención de compuestos con estructura de 1,1,2-trialquil-1H-indeno por tratamiento en condiciones ácidas de derivados de 2-(1,1,2-trialquil-3-oxopropil), a través de un dialdehído intermedio de fórmula **12** o **13** (reivindicación independiente **1**); y tampoco hacia los compuestos concretos **14** y **20** que se incluyen en dichas fórmulas generales **12** y **13**, respectivamente (reivindicaciones independientes **7** y **11**).

En conclusión, se considera que el objeto de las reivindicaciones **1-12** reúne los requisitos de novedad y actividad inventiva recogidos en los Artículos 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.