



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 100 124**

⑫ Número de solicitud: 9500817

⑬ Int. Cl.⁶: C07C 50/14, C07C 50/32

A61K 31/12, C07C 69/757

C07C 69/017, C07D 303/16

⑭

ADICION A LA PATENTE DE INVENCION

B1

⑮ Fecha de presentación: **27.04.95**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **01.06.97**

Fecha de concesión: **12.01.98**

⑰ Fecha de anuncio de la concesión: **01.04.98**

⑱ Fecha de publicación del folleto de patente:
01.04.98

⑲ Número de solicitud de la patente principal:
9401697

⑳ Titular/es: **Pharma Mar, S.A.**
c/ Calera,
28760 Tres Cantos, Madrid, ES

㉑ Inventor/es: **Gordaliza Escobar, Marina;**
Miguel del Corral Santana, José María;
Mahiques Bujanda, M^a del Mar;
San Feliciano Martín, Arturo y
García Gravalos, M^a Dolores

㉒ Agente: **Urizar Anasagasti, José Antonio**

㉓ Título: **Perfeccionamientos introducidos en la P.I. 9401697 por terpeno-quinonas con actividad antitumoral.**

㉔ Resumen:
Perfeccionamientos introducidos en la P.I.9401697 Terpeno-quinonas con actividad antitumoral, definidas a partir de una reacción de ciclocondensación de Diels-Alder, consiguiéndose familias o series de dichos compuestos de nueva estructura que presentan actividad citotóxica frente a cultivos celulares P-388, A 549, Jt-29 y MEL-28, alcanzando niveles de IC₅₀ inferiores a 1 microgramo por unidad de mililitro.

ES 2 100 124 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el artº 37.3.8 LP.

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. C/Panamá, 1 - 28036 Madrid

DESCRIPCION

Perfeccionamientos introducidos en la P.I. 9401697 Terpeno-quinonas con actividad antitumoral.

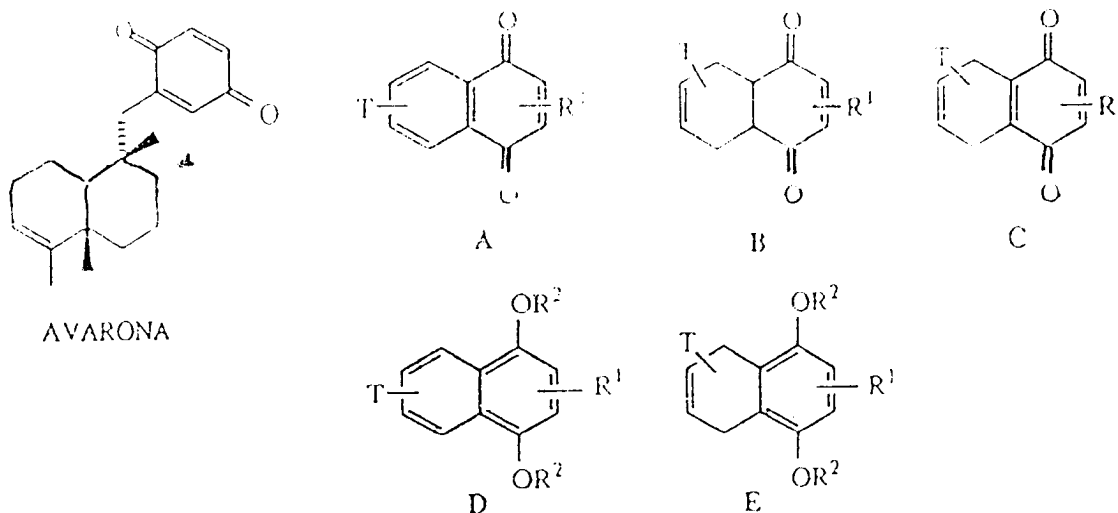
El presente documento trata de desarrollar una serie de productos novedosos como son una nueva serie de terpeno-quinonas, así como su procedimiento de obtención.

El avarol y su análogo quinónico, la avarona son merosesquiterpenoides aislados de una esponja, *Dysidea Avara*, que mostraron una cierta actividad citotóxica y que pueden considerarse como modelo de una serie de análogos, descubiertos o preparados después, conteniendo distintas variantes de sustitución de la parte quinónica y/o de esqueleto en la parte sesquiterpénica. Un buen número de estos compuestos que contienen un sistema sesquiterpénico bicíclico, poseen actividad citotóxica con valores IC₅₀ alrededor de 1 microgramo por mililitro. Otras sesquiterpeno-quinonas con restos terpénicos monocíclicos también presentan niveles similares de actividad.

Hasta la fecha, no se han publicado estudios en los que se investigue la relación estructura-actividad de estos compuestos en relación con el tamaño y tipo de los restos quinónicos y terpénico de la molécula. Por ello, en este trabajo se ha planteado analizar el efecto del aumento, disminución y funcionalización del resto terpénico y el aumento de la unidad quinónica a naftaquinona.

Con el fin de realizar una exposición clara de los procesos de la invención se adjuntará a este texto las reacciones que a continuación se explicarán, escritas en sus fórmulas químicas, resultando dichas reacciones las genéricas de la invención.

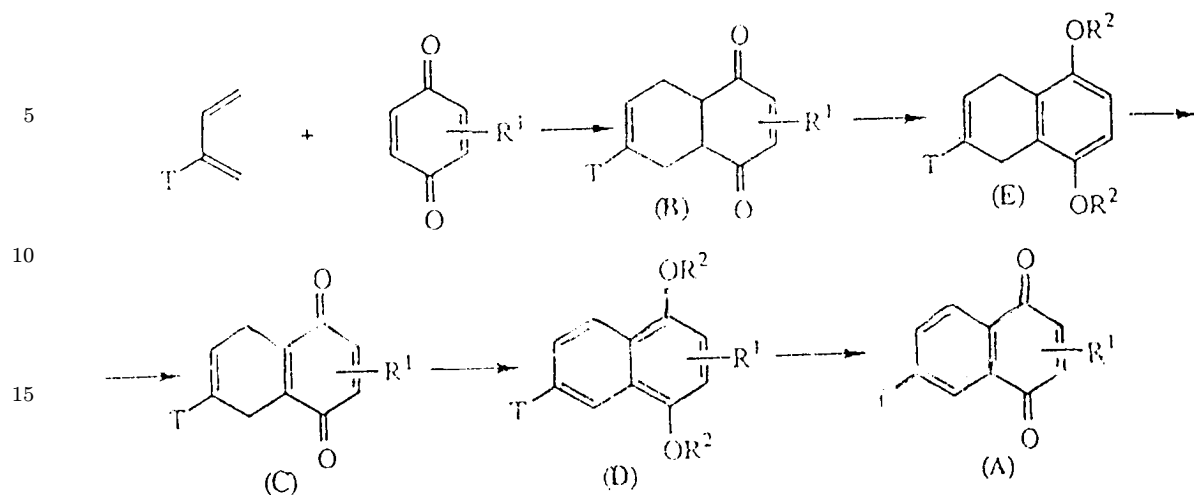
Las moléculas objetivo de este trabajo contienen como sistema quinónico una naftoquinona simple o sustituida de tipo A, en la que R¹ es un resto alquilo o alcoxilo y T corresponde a un resto alquílico o cicloalquílico, preferentemente de tipo isoprénico, monoterpénico, sesquiterpénico o de tamaño intermedio entre estos tipos.



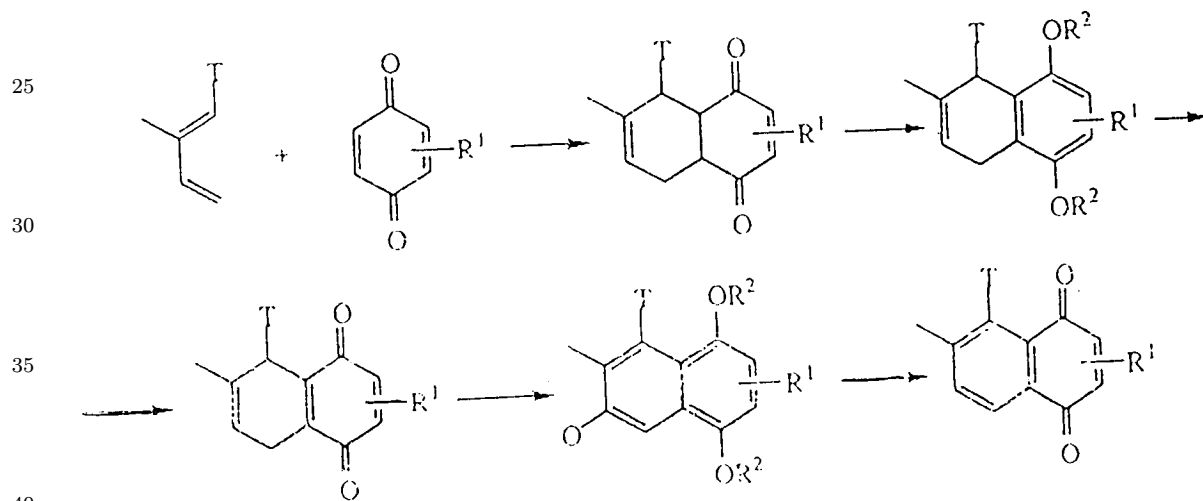
Asimismo, se incluyen como objetivo los derivados de naftoquinona de tipos B y C y los correspondientes dihidroxinaftalenos análogos de tipos D y E.

La mayor parte de estos compuestos, se han sintetizado utilizando como reacción base la ciclocondensación de Diels-Alder entre la p-benzoquinona convenientemente sustituida y un compuesto conteniendo un sistema diénico conjugado, en presencia o no de catalizador. La equilibración, modificación química o manipulación posterior del producto directamente de la cicloadición (B), puede conducir sucesivamente a los compuestos de tipo E, C, D y A, que se representan a continuación para dos tipos diferentes de sustitución del sistema diénico.

Este primer tipo de sustitución del sistema diénico se observa en su reacción como:



20 El segundo tipo de sustitución del sistema diénico referido anteriormente será:



45 Los compuestos de partida, utilizables en las cicloadiciones, tienen un sistema diénico conjugado sobre esqueletos carbonados de alcano lineal o ramificado: 2,6-dimetiloctano, 2,6,10-trimetildodecano, 2,6,10,14-tetrametilhexanodecano, 2,6,10,15,19,23-hexametiltetracosano o sobre cualquier otro de naturaleza cíclica relacionado biogénica o artificialmente con estos.

50 Los nombres químicos de los tipos de compuestos referidos en dichas reacciones genéricas serán los siguientes, teniendo en cuenta que en los citados nombres aparecerán números y palabras entre paréntesis, significando respectivamente posiciones posibles de un sustituyente y la posibilidad de existencia de la mencionada función o modificación estructural, y que dependiendo de R¹ y T se englobarán en subtipos:

Compuesto tipo A.

R¹ = Hidrógeno

55 5(6) - alquil(alquenil) - nafto - 1,4 - quinonas

5(6) - (poli)cicloalquil(cicloalquenil) - alquil - nafto - 1,4 - quinonas

60 5(6) - (poli)ciclo(poli)isoprenil - nafto - 1,4 - quinonas

R¹ = Alquilo

ES 2 100 124 B1

2(3) - alquil - 5(6)(7)(8) - alquil(alquenil) - nafto - 1,4 - quinonas

2(3) - alquil - 5(6)(7)(8) - (poli)cicloalquil(cicloalquenil) - alquil - nafto - 1,4 - quinonas

5 2(3) - alquil - 5(6)(7)(8) - (poli)ciclo(poli)isoprenil - nafto - 1,4 - quinonas

$R^1 = \text{Alcoxilo}$

2(3) - alcoxil - 5(6)(7)(8) - alquil(alquenil) - nafto - 1,4 - quinonas

10 2(3) - alcoxil - 5(6)(7)(8) - (poli)cicloalquil(cicloalquenil) - alquil - nafto - 1,4 - quinonas

2(3) - alcoxil - 5(6)(7)(8) - (poli)ciclo(poli)isoprenil - nafto - 1,4 - quinonas

15 $R^1 = (\text{di})\text{Alquilamino}$

2(3) - (di)Alquilamino - 5(6)(7)(8) - alquil(alquenil) - nafto - 1,4 - quinonas

2(3) - (di)Alquilamino - 5(6)(7)(8) - (poli)cicloalquil(cicloalquenil) - alquil - nafto - 1,4 - quinonas.

20 2(3) - (di)Alquilamino - 5(6)(7)(8) - (poli)ciclo(poli)isoprenil - nafto - 1,4 - quinonas.

Compuesto tipo B.

25 $R^1 = \text{Hidrógeno}$

5(6) - alquil(alquenil) - 4a,5,8,8a - tetrahidro - naftaleno - 1,4 - dionas

5(6) - (poli)cicloalquil(cicloalquenil) - alquil - 4a,5,8,8a - tetrahidronaftaleno - 1,4 - dionas

30 5(6) - (poli)ciclo(poli)isoprenil - 4a,5,8,8a - tetrahidro - naftaleno - 1,4 - dionas.

$R^1 = \text{Alquilo}$

35 2(3) - alquil - 5(6)(7)(8) - alquil(alquenil) - 4a,5,8,8a - tetrahidro - naftaleno - 1,4 - dionas.

2(3) - alquil - 5(6)(7)(8) - (poli)cicloalquil(cicloalquenil) - alquil - 4a,5,8,8a - tetrahidro - naftaleno - 1,4 - dionas.

40 2(3) - alquil - 5(6)(7)(8) - (poli)ciclo(poli)isoprenil - 4a,5,8,8a - tetrahidronaftaleno - 1,4 - dionas.

$R^1 = \text{Alcoxilo}$

2(3) - alcoxil - 5(6)(7)(8) - alquil(alquenil) - 4a,5,8,8a - tetrahidro - naftaleno - 1,4 - dionas.

45 2(3) - alcoxil - 5(6)(7)(8) - (poli)cicloalquil(cicloalquenil) - alquil - 4a,5,8,8a - tetrahidro - naftaleno - 1,4 - dionas.

2(3) - alcoxil - 5(6)(7)(8) - (poli)ciclo(poli)isoprenil - 4a,5,8,8a - tetrahidro - naftaleno - 1,4 - dionas.

50 $R^1 = (\text{di})\text{Alquilamino}$

2(3) - (di)Alquilamino - 5(6)(7)(8) - alquil(alquenil) - 4a,5,8,8a - tetrahidronaftaleno - 1,4 - dionas.

55 2(3) - (di)Alquilamino - 5(6)(7)(8) - (poli)cicloalquil(cicloalquenil) - alquil - 4a,5,8,8a - tetrahidro - naftaleno - 1,4 - dionas.

2(3) - (di)Alquilamino - 5(6)(7)(8) - (poli)ciclo(poli)isoprenil - 4a,5,8,8a - tetrahidro - naftaleno - 1,4 - dionas.

60 Compuesto tipo C.

ES 2 100 124 B1

$R^1 = \text{Hidrógeno}$

5(6) - alquil(alquenil) - 5,8 - dihidro - nafto - 1,4 - quinonas

5 5(6) - (poli)cicloalquil(cicloalquenil) - alquil - 5,8 - dihidro - nafto - 1,4 - quinonas

5(6) - (poli)ciclo(poli)isoprenil - 5,8 - dihidro - nafto - 1,4 - quinonas

$R^1 = \text{Alquilo}$

10 2(3) - alquil - 5(6)(7)(8) - alquil(alquenil) - 5,8 - dihidro - nafto - 1,4 - quinonas

2(3) - alquil - 5(6)(7)(8) - (poli)cicloalquil(cicloalquenil) - alquil - 5,8 - dihidro - nafto - 1,4 - quinonas.

15 2(3) - alquil - 5(6)(7)(8) - (poli)ciclo(poli)isoprenil - 5,8 - dihidro - nafto - 1,4 - quinonas.

$R^1 = \text{Aleoxilo}$

2(3) - alcóxil - 5(6)(7)(8) - alquil(alquenil) - 5,8 - dihidro - nafto - 1,4 - quinonas

20 2(3) - alcóxil - 5(6)(7)(8) - (poli)cicloalquil(cicloalquenil) - alquil - 5,8 - dihidro - nafto - 1,4 - quinonas.

2(3) - alcóxil - 5(6)(7)(8) - (poli)ciclo(poli)isoprenil - 5,8 - dihidro - nafto - 1,4 - quinonas.

25 $R^1 = \text{(di)Alquilamino}$

2(3) - (di)Alquilamino - 5(6)(7)(8) - alquil(alquenil) - 5,8 - dihidro - nafto - 1,4 - quinonas.

30 2(3) - (di)Alquilamino - 5(6)(7)(8) - (poli)cicloalquil(cicloalquenil) - alquil - 5,8 - dihidro - nafto - 1,4 - quinonas.

2(3) - (di)Alquilamino - 5(6)(7)(8) - (poli)ciclo(poli)isoprenil - 5,8 - dihidronafto - 1,4 - quinonas.

Compuesto tipo D.

35 $R^1 = \text{Hidrógeno}$

5(6) - alquil(alquenil) - naftaleno - 1,4 - dioles y sus diacetatos (diésteres).

40 5(6) - (poli)cicloalquil(cicloalquenil) - alquil - naftaleno - 1,4 - dioles y sus diacetatos (diésteres).

5(6) - (poli)ciclo(poli)isoprenil - naftaleno - 1,4 - dioles y sus diacetatos (diésteres).

$R^1 = \text{Alquilo}$

45 2(3) - alquil - 5(6)(7)(8) - alquil - naftaleno - 1,4 - dioles y sus diacetatos (diésteres).

2(3) - alquil - 5(6)(7)(8) - (poli)cicloalquil(cicloalquenil) - alquil - naftaleno - 1,4 - dioles y sus diacetatos (diésteres).

50 2(3) - alquil - 5(6)(7)(8) - (poli)ciclo(poli)isoprenil - naftaleno - 1, 4 - dioles y sus diacetatos (diésteres).

$R^1 = \text{Alcoxilo}$

55 2(3) - alcóxil - 5(6)(7)(8) - alquil(alquenil) - naftaleno - 1,4 - dioles y sus diacetatos (diésteres).

2(3) - alcóxil - 5(6)(7)(8) - (poli)cicloalquil(cicloalquenil) - alquil - naftaleno - 1,4 - dioles y sus diacetatos (diésteres).

60 2(3) - alcóxil - 5(6)(7)(8) - (poli)ciclo(poli)isoprenil - naftaleno - 1,4 - dioles y sus diacetatos (diésteres).

$R^1 = \text{(di)Alquilamino}$

ES 2 100 124 B1

2(3) - (di)Alquilamino - 5(6)(7)(8) - alquil(alquenil) - naftaleno - 1,4 - dioles y sus diacetatos (diésteres).

2(3) - (di)Alquilamino - 5(6)(7)(8) - (poli)cicloalquil(cicloalquenil) - alquil - naftaleno - 1,4 - dioles y sus
5 diacetatos (diésteres).

2(3) - (di)Alquilamino - 5(6)(7)(8) - (poli)ciclo(poli)isoprenil - naftaleno - 1,4 - dioles y sus diacetatos
(diésteres).

10 Compuesto tipo E.

R^1 = Hidrógeno

5(6) - alquil(alquenil) - 5,8 - dihidro - naftaleno - 1,4 - dioles y sus diacetatos (diésteres)

15 5(6) - (poli)cicloalquil(cicloalquenil) - alquil - 5,8 - dihidro - naftaleno - 1, 4 - dioles y sus diacetatos
(diésteres).

5(6) - (poli)ciclo(poli)isoprenil - 5,8 - dihidro - naftaleno - 1,4 - dioles y sus diacetatos (diésteres).

20 R^1 = Alquilo

2(3) - alquil - 5(6)(7)(8) - alquil(alquenil) - 5,8 - dihidro - naftaleno - 1,4 - dioles y sus diacetatos
(diésteres).

25 2(3) - alquil - 5(6)(7)(8) - (poli)cicloalquil(cicloalquenil) - alquil - 5,8 - dihidro - naftaleno - 1,4 - dioles y
sus diacetatos (diésteres).

30 2(3) - alquil - 5(6)(7)(8) - (poli)ciclo(poli)isoprenil - 5,8 - dihidro - naftaleno - 1,4 - dioles y sus diacetatos
(diésteres).

R^1 = Alcoxilo

35 2(3) - alcoxil - 5(6)(7)(8) - alquil(alquenil) - 5,8 - dihidro - naftaleno - 1,4 - dioles y sus diacetatos
(diésteres).

2(3) - alcoxil - 5(6)(7)(8) - (poli)cicloalquil(cicloalquenil) - alquil - 5,8 - dihidro - naftaleno - 1,4 - dioles
y sus diacetatos (diésteres).

40 2(3) - alcoxil - 5(6)(7)(8) - (poli)ciclo(poli)isoprenil - 5,8 - dihidro - naftaleno - 1,4 - dioles y sus diacetatos
(diésteres).

R^1 = (di)Alquilamino

45 2(3) - (di)Alquilamino - 5(6)(7)(8) - alquil(alquenil) - 5,8 - dihidro - naftaleno - 1,4 - dioles y sus diacetatos
(diésteres).

2(3) - (di)Alquilamino - 5(6)(7)(8) - (poli)cicloalquil(cicloalquenil) - alquil - 5,8 - dihidro - naftaleno - 1,4
- dioles y sus diacetatos (diésteres).

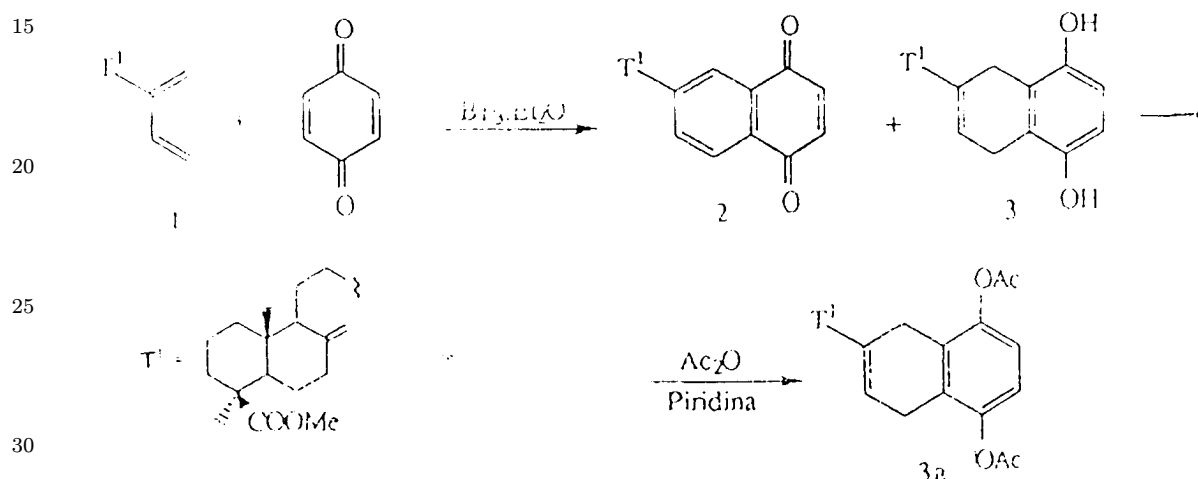
50 2(3) - (di)Alquilamino - 5(6)(7)(8) - (poli)ciclo(poli)isoprenil - 5,8 - dihidronaftaleno - 1,4 - dioles y sus
diacetatos (diésteres).

55 Con esta lista se concreta con mayor precisión los tipos de compuestos, que resultan el objetivo del
trabajo recogido en este documento de patente de invención, adaptándose por tipos y subtipos según la
explicación, formulas y reacciones anteriormente mencionadas.

60 Con dichas reacciones y compuestos genéricos se pueden determinar ciertos ejemplos de realización
práctica desarrollados en laboratorio, habiéndose seguido las siguientes pautas para obtener los compues-
tos concretos que a continuación iremos citando.

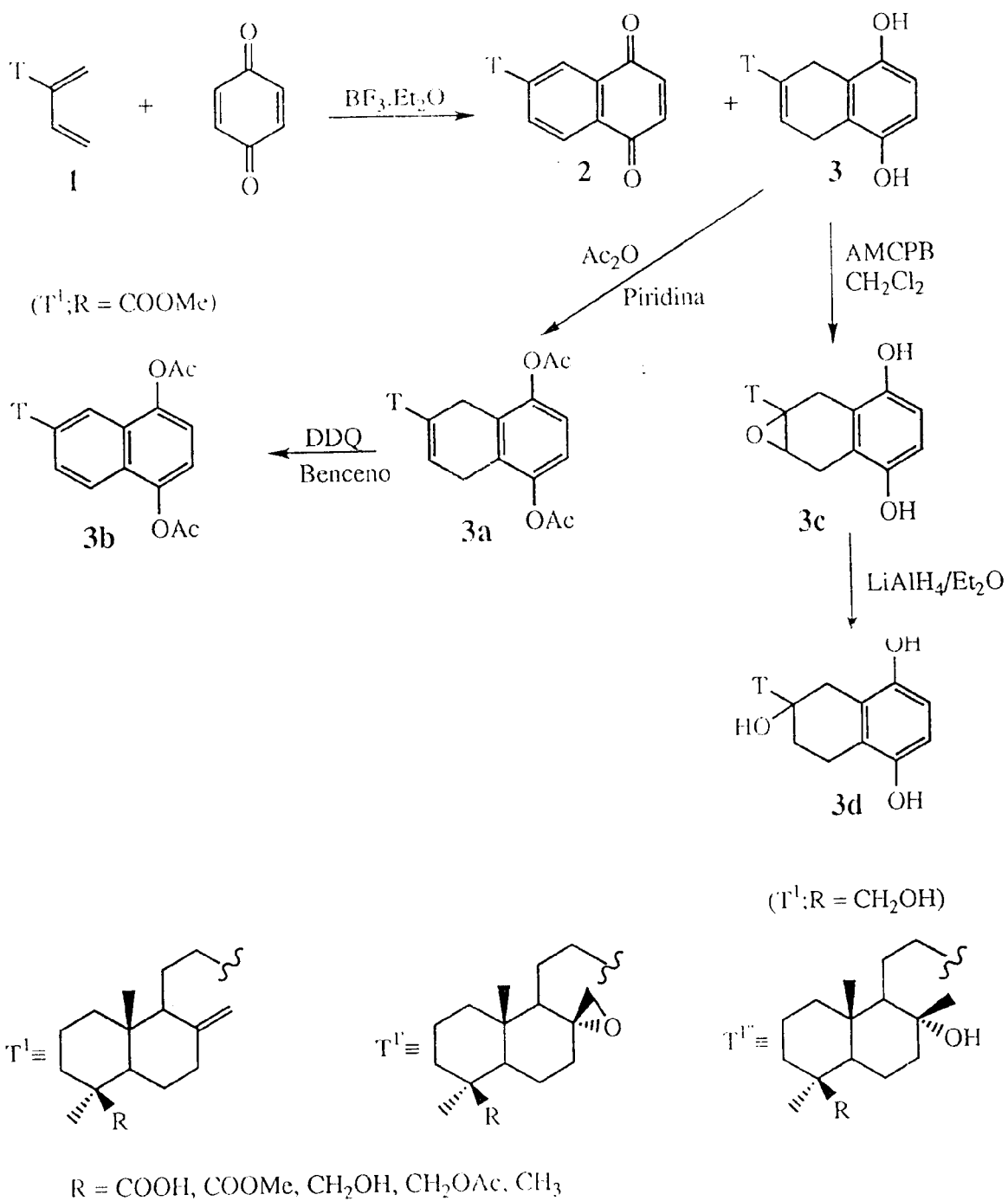
Primer ejemplo

A una disolución de mirceocomunato de metilo o compuesto 1, de 733 miligramos o 2'32 milimoles, en éter anhidro se le añaden bajo agitación en atmósfera inerte, otra disolución en éter seco de p - benzoquinona de 251 miligramos o 2'32 milimoles y una cantidad catalítica de BF_3 eterato. La mezcla se mantiene a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añade agua y se lava hasta neutralidad. Se seca (Na_2SO_4), filtra y destila y se obtiene un residuo semisólido pardo que se somete a cromatografía sobre gel de sílice, obteniéndose finalmente 127 miligramos (13 %) de 6-[14-metoxi-14-oxo-drim-8(12)-en-11-il-metil]-nafto-1,4-quinona o compuesto número 2 y 560 miligramos (57 %) de 5,8-dihidro-[14-metoxi-14-oxo-drim-8(12)-en-11-il-metil]-naftaleno-1,4-diol o compuesto número 3. La acetilación del número 3 en condiciones estándar conduce a un compuesto adicional 3a denominado diacetato de 5,8-dihidro-[14-metoxi-14-oxo-drim-8(12)-en-11-il-metil]-naftaleno-1,4-diol.



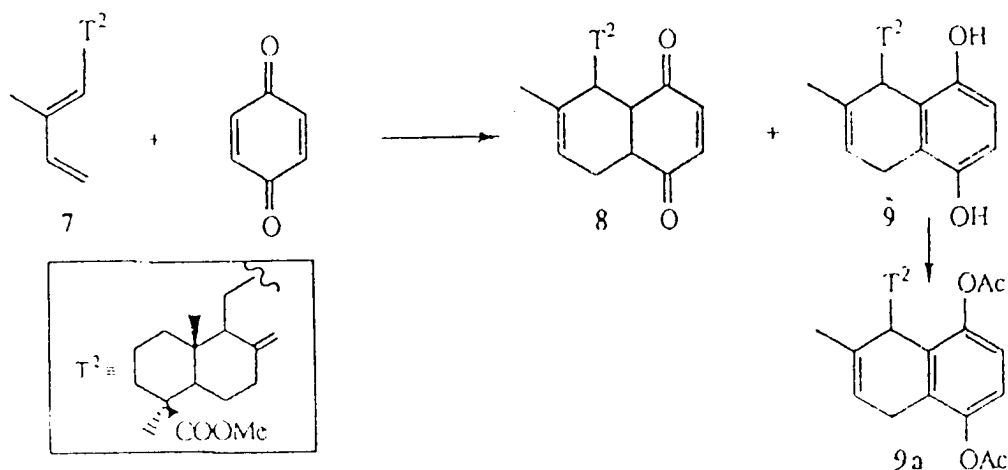
Segundo ejemplo

A partir de 450 miligramos o 1'42 milimoles de mirceocomunato de metilo o compuesto 1, y 175 miligramos o 1'42 milimoles de 2-metil-p-benzoquinona, en presencia del mismo catalizador, en las mismas condiciones durante 28 horas, después de cromatografiar, se obtienen 40 miligramos (6,5 %) del producto reordenado 4 o 2(3)-metil-6-[14-metoxi-14-oxo-drim-8(12)-en-11-il-metil]-nafto-1,4-quinona, aceite amarillento, 170 miligramos de 5,8-dihidro-2(3)-metil-6-[14-metoxi-14-oxo-drim-8(12)-en-11-il-metil]-nafto-1,4-quinona o compuesto 5, aceite rojizo además de 298 miligramos (48 %) de 5,8-dihidro-2(3)-metil-6-[14-metoxi-14-oxo-drim-8(12)-en-11-il-metil]-naftaleno-1,4-diol compuesto 6, sólido pardo de punto de fusión 97 grados centígrados. La acetilación del compuesto 6 en condiciones estándar conducirá al compuesto 6a o diacetato de 5,8-dihidro-2(3)-metil-6-[14-metoxi-14-oxo-drim-8(12)-en-11-il-metil]-naftaleno-1,4-diol.



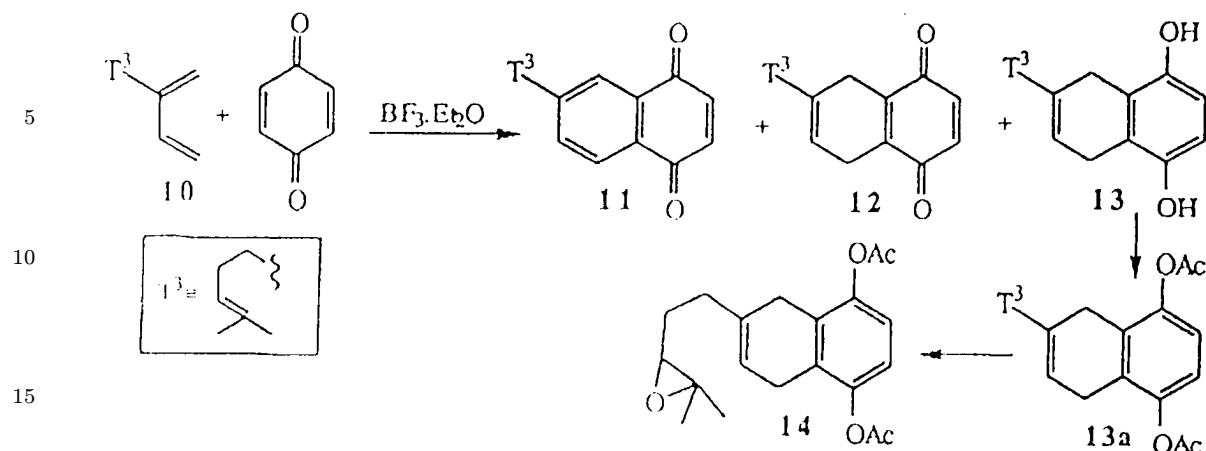
Tercer ejemplo

A partir de 200 miligramos o 0,63 milimoles de transcomunato de metilo o compuesto reactivo 7 y 68 miligramos o 0,63 milimoles de p-benzoquinona, con el mismo catalizador, condiciones y operaciones que en el primer ejemplo, después de cromatografiar se recupera gran parte del producto sin reaccionar y se obtienen 95 miligramos (23 %) de compuesto 8 o 4a,5,8,8a-tetrahidro-6-metil-5-[14-metoxi-14-oxo-drim-8(12)-en-11-il-metil]-naftaleno-1,4-quinona, producto oleoso amarillento, y trazas de compuesto 9 que se acetiló al compuesto 9a.



Cuarto ejemplo

A partir de 1 gramo o 7,35 milimoles de mirceno o compuesto 10 en 150 mililitros de éter anhidro y 0,78 gramos o 7,35 milimoles de p-benzoquinona, en presencia de una pequeña cantidad de BF_3 -eterato, manteniendo la reacción en las mismas condiciones anteriores, durante 36 horas y operando como se ha descrito en el primer ejemplo, se obtienen 1,65 gramos de un residuo viscoso rojizo, del cual por cromatografía sobre gel de sílice se aíslan 150 miligramos (8,5 %) de compuesto 11, o 6-(4-metilpent-3-enil)-nafto-1,4-quinona, producto oleoso de color amarillo-anaranjado, 300 miligramos (17 %) de compuesto 12 o 5,5-dihidro-6-(4-metilpent-3-enil)-nafto-1,4-quinona de similar constitución y aspecto y 825 miligramos (46 %) de compuesto 13 o 5,8-dihidro-6-(4-metilpent-3-enil)-naftaleno-1,4-diol, sólido pardo rojizo de punto de fusión 120 grados centígrados. La acetilación del compuesto 13 conduce en condiciones estandar al compuesto 13a o diacetato de 5,8-dihidro-6-(4-metilpent-3-enil)-naftaleno-1,4-diol con un rendimiento del 75 % después de purificar. Seguidamente se procederá a disolver 198 miligramos o 0,6 milimoles de compuesto 13a en 50 mililitros de diclorometano y se añaden 110 miligramos o 0,6 milimoles de ácido metacloroperbenzoico (mcpba) y 150 miligramos o 2 milimoles de hidrogenocarbonato sódico. La mezcla se mantiene bajo atmósfera seca y en agitación durante 30 minutos. La reacción se detiene mediante lavados de la fase orgánica con disolución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ en agua hasta reducción completa del exceso de oxidante, se lava posteriormente con agua hasta neutralidad, se seca, filtra y destila, dando lugar a 153 miligramos de un residuo oleoso incoloro, que un vez cromatografiado da lugar a 120 miligramos (58 %) de compuesto 14 o diacetato de 5,8-dihidro-6-(3,4-epoxi-4-metilpentil)-naftaleno-1,4-diol.



Actividad biológica

20

La actividad citotóxica de las terpeno-quinonas obtenidas se ha determinado mediante un procedimiento sencillo de screening usando una forma adaptada del método descrito por Bergeron et al. (1984) frente a cultivos celulares P-388 (cultivo en suspensión de neoplasma linfóide de ratón DBA/2), A-549 (cultivo en monocapa de carcinoma de pulmón humano), HT-19 (cultivo en monocapa de carcinoma de colon humano) y MEL-28 (cultivo en monocapa de melanoma humano). Los valores de IC_{50} en μM , observados para los compuestos representativos que se mencionan en este trabajo, aparecen recogidos en la siguiente tabla, en la que se incluyen también los valores hallados para avarona, como elemento de comparación.

30

Compuesto	P-388	A-549	HT-29	MEL-28
Avarona	3,1	6	6	6
2	0,12	0,23	0,23	0,23
3	0,23	0,28	0,28	0,28
3a	0,24	0,24	0,5	0,5
3b	0,2	0,2	1	0,2
3c	0,3	1,1	1,1	0,6
4	1,1	1,1	2,3	2,3
5	0,58	1,2	2,3	1,2
8	1,2	2,3	2,3	2,3
12	1,0	2,1	2,1	2,1
13	2,1	5,9	5,9	5,9
14	1,4	7,0	7,0	7,0

50

Las células P-388 se siembran en pocillos de 16 milímetros a 1×10^4 células por pocillo en alícuotas de 1 mililitro de MEM 5FCS que contiene la concentración de la droga indicada. Por separado, se siembra un lote de cultivos sin droga como control de crecimiento para asegurar que las células se mantienen en una fase logarítmica de crecimiento. Todas las determinaciones se realizan en duplicado. Después de tres días de incubación a 37 grados centígrados, 10 % de CO_2 en atmósfera a 98 % de humedad, se determina el IC_{50} aproximado comparando el crecimiento en los pocillos con droga y el crecimiento en los pocillos control.

55

Las células A-549, HT-29 y MEL-28 se siembran en pocillos de 16 milímetros a 2×10^4 células por pocillo en alícuotas de 1 mililitro de MEM 10FCS que contiene la concentración de la droga indicada. Por separado, se siembra un lote de cultivos sin droga como control de crecimiento para asegurar que las células se mantienen en una fase logarítmica de crecimiento. Todas las determinaciones se realizan en duplicado. Después de tres días de incubación a 37 grados centígrados, 10 % de CO_2 en atmósfera a

60

98 % de humedad, se tiñen los pocillos con Cristal Violeta al 0,1 %. Se determinan el IC_{50} aproximado comparando el crecimiento en los pocillos con droga y el crecimiento en los pocillos control.

5 Una vez descrita suficientemente la naturaleza del procedimiento de la invención y obtención de los productos indicados en la presente memoria, solo nos queda por añadir que dicho procedimiento puede ser variado en parte, sin que ello suponga una alteración sustancial de las características que se reivindican a continuación.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

REIVINDICACIONES

1. Perfeccionamientos introducidos en la P.I. 9401697 Terpeno-quinonas con actividad antitumoral, **caracterizadas** por ser compuestos antineoplásicos con estructuras mixtas de terpeno-quinona, terpeno-hidroquinona o relacionadas con ellas, que tienen como sistema básico quinónico una naftoquinona simple o sustituida en la que un sustituyente es un resto alquilo o alcoxilo sobre las posiciones 2 ó 3 y donde el otro sustituyente es un restoalquílico o cicloalquílico, preferentemente de tipo isoprénico, monoterpénico, sesquiterpénico, diterpénico, triterpénico o de tamaño intermedio entre esos tipos, localizado en la posición 6.

2. Perfeccionamientos introducidos en la P.I. 9401697 Terpeno-quinonas con actividad antitumoral, según la reivindicación 1, **caracterizadas** o porque el sustituyente alquílico, cicloalquílico o isoprenílico se encuentra en la posición 5 del anillo de la 1,4-naftoquinona o naftaleno-1,4 diol o sus ésteres.

3. Perfeccionamientos introducidos en la P.I. 9401697 Terpeno-quinonas con actividad antitumoral, **caracterizada** porque dichos compuestos se han obtenido utilizando como reacción base la ciclocondensación de Diels-Alder entre la p-benzoquinona convenientemente sustituida y un compuesto conteniendo un sistema diénico conjugado, en presencia o no de catalizador.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

- ⑪ ES 2 100 124
⑫ N.º solicitud: 9500817
⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 27.04.95
⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑮ Int. Cl.⁶: C07C 50/14, 50/32, A61K 31/12, C07C 69/757, 69/017, C07D 303/16

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	SASAKI T. et al. Studies on reactions of Isoprenoids. Journal of Organic Chemistry. Diciembre 1969, Vol. 34, n° 12, páginas 3749-53 * Todo el documento *	1,3
X	ALVES DA SILVA et al. Biological Activity of Cordiaquinones..., Fitoterapia 1993, Vol. 64, n° 1, páginas 78-81 * Página 78 *	1
X	BIEBER L.W. et al. Further meroterpenoid naphthoquinones..., Phytochem. 1994, Vol. 35, n° 4, páginas 1027-28 * Todo el documento *	1
X	BIEBER L.W. et al. Meroterpenoid naphthoquinones, Phytochem. 1990, Vol. 29, n° 6, páginas 1955-59 * Todo el documento *	1
A	RODRIGUEZ et al. The structures and stereochem of cytotoxic sesquiterpene quinones, Tethraldron, 1992, Vol. 48, n° 32, páginas 6667-80 * Todo el documento *	1
A	US-4946869-A (MULLER) (07.08.90) * Reivindicaciones *	1

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°:

Fecha de realización del informe
06.05.97

Examinador
M. Ojanguren Fernández

Página
1/1