

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 341 835**

21 Número de solicitud: 200900048

51 Int. Cl.:  
**C07C 13/53** (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación: **26.12.2008**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **28.06.2010**

Fecha de la concesión: **25.04.2011**

45 Fecha de anuncio de la concesión: **06.05.2011**

45 Fecha de publicación del folleto de la patente:  
**06.05.2011**

73 Titular/es: **Universidad de Granada  
Hospital Real - Cuesta del Hospicio, s/n  
18071 Granada, ES**

72 Inventor/es: **Chahboun, Rachid y  
Álvarez de Manzaneda Roldán, Enrique**

74 Agente: **No consta**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de intermedios de síntesis útiles en la preparación de taiwaniaquinoides.**

57 Resumen:

Procedimiento para la preparación de intermedios de síntesis útiles en la preparación de taiwaniaquinoides.

La presente invención describe un procedimiento para la obtención de taiwaniaquinoides de fórmula general 13, útiles, como intermedios de síntesis en la obtención de otros taiwaniaquinoides y derivados. El procedimiento comprende la condensación entre  $\alpha$ -ciclocitral o  $\beta$ -ciclocitral y un derivado halogenado de fórmula 11, para obtener un compuesto de fórmula 12, que a continuación se cicla y deshidrata por tratamiento ácido para dar la estructura tricíclica [6-5-6] de los taiwaniaquinoides.

ES 2 341 835 B1

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

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de intermedios de síntesis útiles en la preparación de taiwaniaquinoides.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se encuadra dentro del campo de los compuestos con estructura de 6-nor-5(6→7)abeo-abietano, conocidos con el nombre genérico de taiwaniaquinoides, que se caracterizan por poseer un amplio rango de actividades biológicas. Concretamente, la invención se refiere a un nuevo procedimiento de preparación de compuestos  
10 útiles como intermedios de síntesis de taiwaniaquinoides.

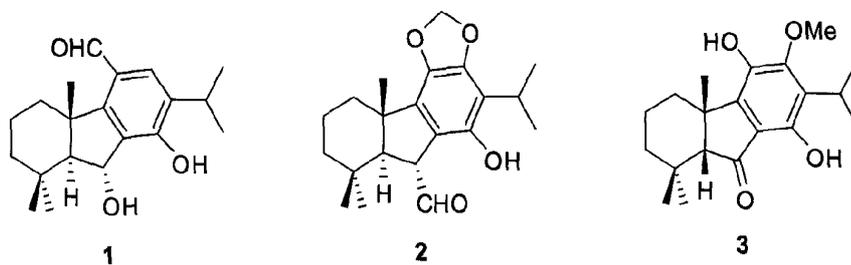
**Antecedentes de la invención**

Los taiwaniaquinoides, así denominados por encontrarse en algunas especies de coníferas del Este de Asia, tales  
15 como *Taiwaniaquinoides cryptomerioides*, constituyen un grupo creciente de diterpenos aislados recientemente, que presentan un sistema tricíclico [6-5-6] poco usual. Este grupo de sustancias incluye standishinal (1), taiwaniaquinol A (2), B (3), C (4) y D (5), taiwaniaquinona A (6), D (7) y H (8), y dichroanona (9), entre otros. En algún caso, se ha producido la pérdida de un carbono durante la biosíntesis, proporcionando *nor*-diterpenoides, tales como los compuestos 3, 8 y 9.

Aunque, debido a lo reciente de su hallazgo, aún no se ha estudiado detenidamente la actividad biológica de este tipo de compuestos, estudios recientes han revelado que taiwaniaquinona D (7) posee actividad antitumoral [C. I. Chang *et al.* 2005 *Planta Med.* **71**, 72], y standishinal (1) posee actividad inhibidora de la aromataasa, lo que le convierte en un potencial agente contra el cáncer de mama [M. Iwamoto *et al.* 2001 *Bioorg. Med. Chem.* **9**, 1911].

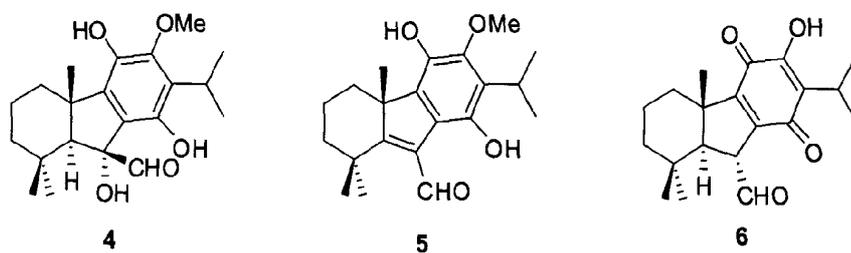
Estas significativas actividades biológicas y la peculiar estructura que presentan estos terpenoides han atraído considerablemente la atención de los químicos orgánicos, habiéndose desarrollado diversas síntesis totales hacia este tipo de compuestos. Banerjee *et al.* realizaron la primera síntesis total de dichroanona (9), empleando como etapa clave una delación intramolecular reductora, catalizada por Pd(0) [M. Banerjee *et al.* 2003 *Org. Lett.* **5**, 3931]; este mismo compuesto ha sido sintetizado por Stoltz mediante un proceso de alquilación asimétrica catalizada por paladio [B. M. Stoltz *et al.* 2006 *J. Am. Chem. Soc.* **128**, 7738].

35



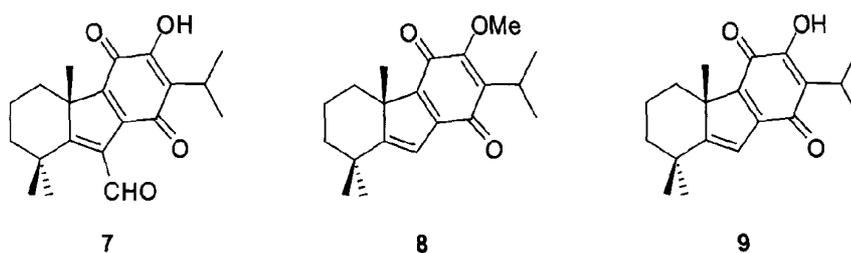
40

45



50

55



60

65

El grupo de Fillion utilizó una reacción dominó intramolecular de acilación/carbonilo  $\alpha$ -tert-alkilación en su primera síntesis total de taiwaniaquinol B (3) [E. Fillion *et al.* 2005 *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 13144]; recientemente Chiu ha realizado la síntesis de este mismo derivado mediante una ciclación catiónica secuencial promovida por ácido [P. Chiu *et al.* 2008 *Tetrahedron Lett.* **49**, 1741], Trauner ha descrito una aproximación sintética hacia esta familia de compuestos, empleando una ciclación de Nazarov [D. Trauner *et al.* 2006 *J. Am. Chem. Soc.* **126**, 11022]. Muy recientemente She ha descrito la preparación de taiwaniaquinol B (3) y dichroanona (9) mediante una reacción dominó acilación de Friedel-Crafts/alkilación [X. She *et al.* 2008 *Org. Lett.* **10**, 1855].

A pesar del gran interés de este tipo de compuestos, hasta la fecha no se dispone de métodos de obtención sencillos y por tanto de interés a nivel industrial y comercial, ya que la mayoría de los procedimientos conocidos en el estado de la técnica implican procesos sintéticos de carácter académico, largos y laboriosos, que utilizan, en muchos casos, productos de partida caros y reactivos costosos.

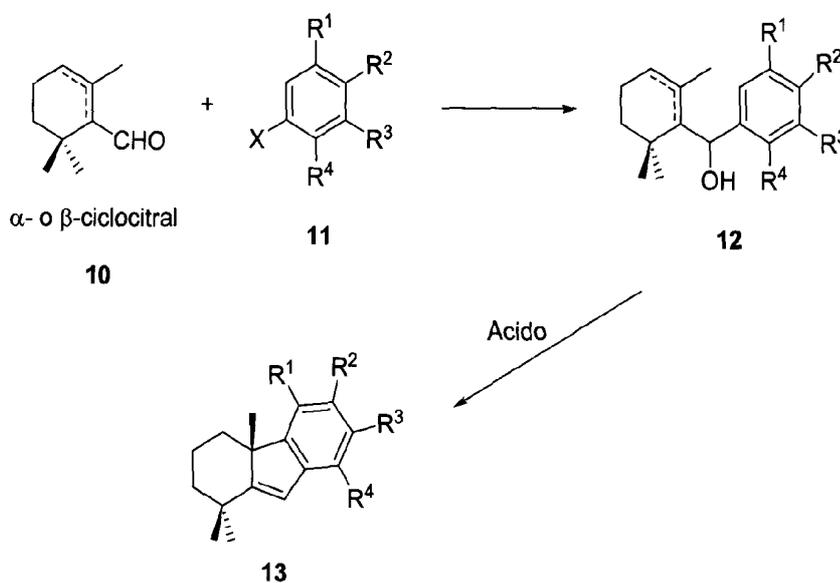
Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad en el estado de la técnica de proporcionar un método de síntesis alternativo para la preparación de taiwaniaquinoides y derivados, en general, que superen las desventajas de los procedimientos mencionados.

En este sentido, los inventores de la presente invención han desarrollado un procedimiento de preparación de compuestos de fórmula general (13) caracterizados por presentar el sistema tricíclico [6-5-6] poco usual de los taiwaniaquinoides, los cuales resultan útiles como intermedios de síntesis de otros taiwaniaquinoides y sus derivados. En el procedimiento estos compuestos de fórmula general (13) se obtienen a partir de un producto natural, como es el  $\alpha$ -ciclocitral o  $\beta$ -ciclocitral, de forma sencilla e inmediata, y con elevado rendimiento.

### Descripción de la invención

En un aspecto la presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (13) que se muestra en el siguiente Esquema I:

Esquema I



donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  representan independientemente entre sí un grupo seleccionado de entre H, -R, -OH, -OR, -NH<sub>2</sub>, -NHR, -NRR', -CHO, -COR, -CN, -COOH, -COOR, -CONRR', -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OR, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>COOH, -CH<sub>2</sub>COOR

donde R y R' representan independientemente entre sí un grupo seleccionado de entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, lineal o ramificado, y arilo

y donde  $R^1$  y  $R^2$  pueden estar opcionalmente unidos entre sí representando un grupo -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-.

El nuevo procedimiento, en adelante procedimiento de la invención, comprende una etapa de ciclación y deshidratación simultánea de un compuesto intermedio de fórmula general (12) para dar un compuesto de fórmula general (13). Esta etapa de ciclación y deshidratación se lleva a cabo en presencia de un ácido adecuado que puede ser protónico o de Lewis. En una realización particular se utiliza cloruro estánnico. El disolvente puede ser cualquier disolvente

inerte como por ejemplo diclorometano, y la temperatura y el tiempo de reacción varían entre amplios márgenes. Típicamente la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente.

El nuevo procedimiento, comprende, además, la preparación de un compuesto de fórmula general (12) por condensación entre un compuesto de partida seleccionado entre  $\alpha$ -ciclocitral,  $\beta$ -ciclocitral, o una mezcla en cualquier proporción de  $\alpha$ -ciclocitral y  $\beta$ -ciclocitral, con un compuesto de fórmula general (11) donde los sustituyentes R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados anteriormente definidos y donde X representa un halógeno.

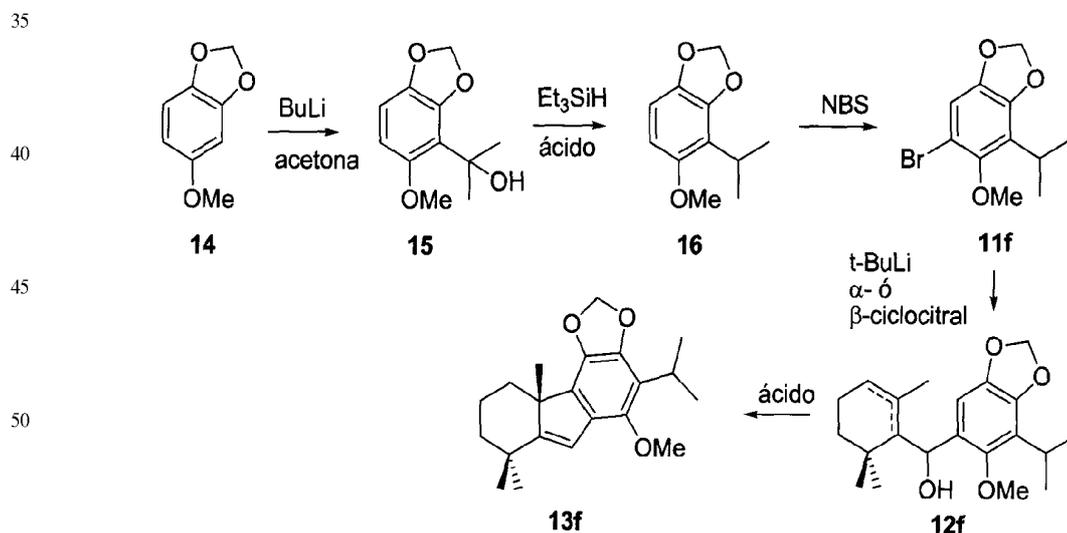
La condensación se lleva a cabo tratando en primer lugar el compuesto de fórmula general (11) con una base fuerte como por ejemplo un compuesto organolítico, tal como BuLi, t-BuLi, LDA, o PhLi y a continuación el producto obtenido se pone en contacto con el  $\alpha$ -ciclocitral,  $\beta$ -ciclocitral o la mezcla de ambos. En una realización particular se utiliza t-butil litio. La reacción se lleva a cabo de forma convencional a baja temperatura, típicamente a -78°C, en un disolvente convencional como por ejemplo éter etílico.

El procedimiento de la invención permite la obtención de los compuestos de fórmula general (13), en adelante compuestos de la invención, en forma de cualquiera de sus sales derivadas, solvatos, hidratos y de cualquiera de sus estereoisómeros. La preparación de sales, solvatos, hidratos y de sus estereoisómeros puede llevarse a cabo mediante métodos bien conocidos en el estado de la técnica. Por ejemplo las sales de los compuestos de la presente invención de fórmula (13) se sintetizan en general a partir de los compuestos de la invención en forma de ácido o base libre, por adición de una cantidad estequiométrica de una base o ácido apropiado, en agua, en un disolvente orgánico o en mezclas de éstos. Los compuestos de la invención pueden obtenerse en forma cristalina como compuestos libres o solvatos (por ejemplo hidratos) estando la preparación de ambas formas comprendida en el ámbito de protección de la presente invención. Los métodos de solvatación son generalmente conocidos en el estado de la técnica.

Entre las ventajas del procedimiento de la invención cabe citar el que los productos de partida  $\alpha$ - y  $\beta$ -ciclocitral son productos comerciales y económicos. El compuesto de fórmula general (11) puede por otra parte adquirirse de forma comercial o prepararse de forma sencilla a partir de precursores inmediatos mediante procedimientos de síntesis bien conocidos para un experto en la materia.

En una realización particular el procedimiento de la invención comprende las etapas y los compuestos que se representan a continuación.

Esquema II



El compuesto de partida 11f se hace reaccionar con t-butil litio, y a continuación se condensa con  $\alpha$ - o  $\beta$ -ciclocitral. El compuesto 11f se obtiene a partir del compuesto 16 por tratamiento con N-bromosuccinimida (NBS), el cual se puede obtener, por ejemplo, de forma sencilla a partir de metil éter de sesamol 14, producto natural muy accesible, mediante las transformaciones indicadas en el Esquema II.

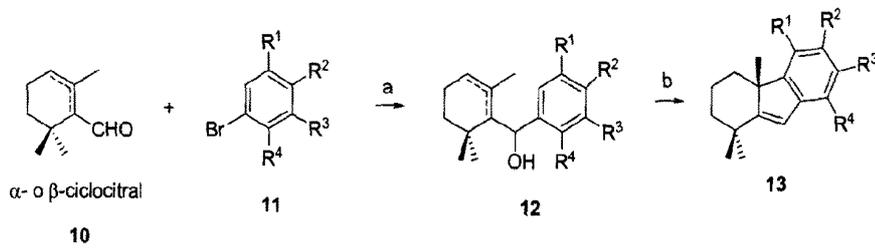
Otra ventaja adicional del procedimiento de la invención, reside en que las etapas de reacción del procedimiento de la invención transcurren con elevados rendimientos, generalmente comprendidos entre 91-98%, con lo que el rendimiento global del procedimiento de la invención resulta asimismo elevado y de interés para que los compuestos de fórmula general (13) sean utilizados como intermediarios de síntesis de taiwaniaquinoides y derivados en general.

En la Tabla 1 se recogen (ver entradas 1 a 6) ejemplos de compuestos de fórmula general (12), intermediarios de síntesis, y de compuestos de fórmula general (13) obtenidos según el procedimiento de la invención.

ES 2 341 835 B1

TABLA 1

Construcción del sistema tricíclico 6,5,6-ABC de taiwaniaquinoides



15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

Entrada	Alcohol 12	Compuesto 13
1	<p>12a (90%, 40min)</p>	<p>13a (93%, 2h)</p>
2	<p>12b (94%, 35 min)</p>	<p>13b (92%, 90 min)</p>
3	<p>12c (91%, 45 min)</p>	<p>13c (92%, 2h)</p>
4	<p>12d (96%, 30 min)</p>	<p>13d (94%, 1h)</p>
5	<p>12e (94%, 40 min)</p>	<p>13e (97%, 90 min)</p>
6	<p>12f (95%, 45 min)</p>	<p>13f (93%, 2h)</p>

1) 11, n-BuLi, THF, -78°C, 30-45 min; 2) 10, t min. (b) SnCl<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 1-2 h (92-97%).

65

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

## ES 2 341 835 B1

### Ejemplos

#### *(7-Isopropil-6-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)(2,6,6-trimetilciclohex-2-enil)metanol (12f)*

5 Sobre una disolución de compuesto 11f (4.8 mmoles) en éter etílico (30 mL), enfriada a -78°C, se adicionó bajo corriente de argón y con agitación continua otra de t-BuLi 1.7 M en pentano (3 mL). Después de agitar durante 45 min a baja temperatura, se adicionaron 2.8 mmoles del aldehído  $\alpha$ - o  $\beta$ -ciclocitral disueltos en éter etílico (25 mL) y se continuó la agitación a la misma temperatura durante 45 min. Se añadió H<sub>2</sub>O (10 mL) y se extrajo con éter (2 x 75 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 50 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. y se evaporó a vacío, proporcionando 10 un crudo que se recristalizó en hexano, proporcionando 810 mg de alcohol 12f (95%).

<sup>1</sup>H NMR(D<sub>3</sub>CCOCD<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$ : 0.79 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.22 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 1.23 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 1.45-1.50 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.96-2.17 (m, 2H), 3.23 (h,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 3.66 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 5.59 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 5.92 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.79 (s, 1H).

15 <sup>13</sup>C NMR(D<sub>3</sub>CCOCD<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$ : 20.0 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 21.8 (CH<sub>3</sub>), 22.8 (CH<sub>3</sub>), 25.1 (CH), 28.4 (CH<sub>3</sub>), 29.1 (CH<sub>3</sub>), 34.3 (CH<sub>2</sub>), 35.2 (C), 40.8 (CH<sub>2</sub>), 56.7 (CH<sub>3</sub>), 68.1 (CH), 95.4 (CH), 101.8 (CH<sub>2</sub>), 110.1 (C), 125.6 (C), 133.2 (C), 137.5 (C), 141.3 (C), 147.9 (C), 153.9 (C).

20 IR: 3577, 1620, 1484, 1455, 1425, 1268, 1189, 1144, 1031, 925, 819, 758 cm<sup>-1</sup>.

#### *4-Isopropil-5-metoxi-7,7,10a-trimetil-8,9,10,10a-tetrahidro-7H-fluoreno[4,3-d][1,3]dioxol (13f)*

25 Sobre una disolución de alcohol 12f (1.88 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (25 mL) se añadió lentamente y a 0°C otra disolución de SnCl<sub>4</sub> (0.05 mL) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL). Se mantuvo la agitación durante 2 h, dejando subir la temperatura hasta la temperatura ambiente, y la mezcla se diluyó con cloroformo (15 mL) y se lavó con disolución 0.5 M de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 x 30 mL), HCl 2 N (3 x 30 mL) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se evaporó, proporcionando 30 500 mg de compuesto 13f (93%).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$ : 1.00-1-10 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.23 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 1.24 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.49-1.58 (m, 2H), 1.85 (qt,  $J$  = 13.7, 2.9 Hz, 1H), 2.21 (bd,  $J$  = 12.7 Hz, 1H), 3.25 (h,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 5.82 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H).

35 <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$ : 19.5 (CH<sub>2</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (2CH<sub>3</sub>), 25.2 (CH), 25.6 (CH<sub>3</sub>), 31.4 (CH<sub>3</sub>), 35.6 (C), 36.8 (CH<sub>2</sub>), 42.7 (CH<sub>2</sub>), 50.8 (C), 63.7 (CH<sub>3</sub>), 100.8 (CH<sub>2</sub>), 117.3 (CH), 122.0 (C), 128.3 (C), 132.7 (C), 138.1 (C), 143.7 (C), 144.9 (C), 161.0 (C).

40 IR: 1451, 1423, 1332, 1267, 1184, 1139, 1059, 962, 859, 772 cm<sup>-1</sup>.

45

50

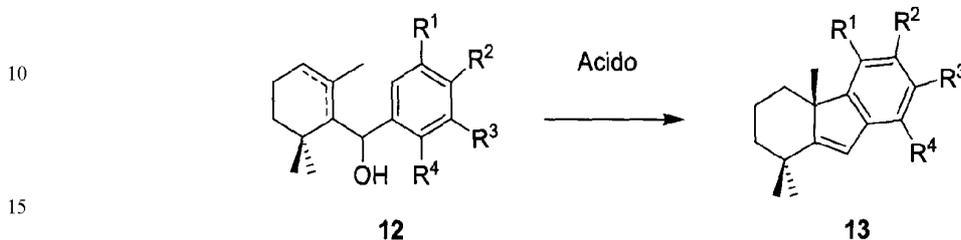
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (13) que comprende una etapa de ciclación y deshidratación de un compuesto de fórmula general (12) en presencia de un ácido



20 donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan independientemente entre sí un grupo seleccionado de entre H, -R, -OH, -OR, -NH<sub>2</sub>, -NHR, -NRR', -CHO, -COR, -CN, -COOH, -COOR, -CONRR', -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OR, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>COOH, -CH<sub>2</sub>COOR

25 donde R y R' representan independientemente entre sí un grupo seleccionado de entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, lineal o ramificado, y arilo

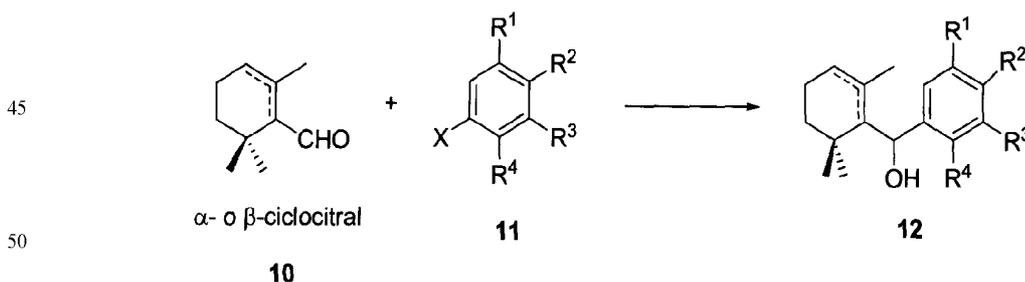
25 y donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden estar opcionalmente unidos entre sí representando un grupo -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-.

30 2. Procedimiento según la reivindicación 1 en el que el ácido es de Lewis.

30 3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que el ácido es cloruro estánnico.

35 4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la etapa de ciclación y deshidratación se lleva a cabo en diclorometano.

35 5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que el compuesto de fórmula general (12) se prepara por condensación entre un compuesto seleccionado entre α-ciclocitral, β-ciclocitral, y una mezcla en cualquier proporción de α-ciclocitral y β-ciclocitral, con un compuesto de fórmula general (11) previamente tratado con una base fuerte



55 donde

60 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan independientemente entre sí un grupo seleccionado de entre H, -R, -OH, -OR, -NH<sub>2</sub>, -NHR, -NRR', -CHO, -COR, -CN, -COOH, -COOR, -CONRR', -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OR, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>COOH, -CH<sub>2</sub>COOR

60 donde R y R' representan independientemente entre sí un grupo seleccionado de entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, lineal o ramificado, y arilo

65 y donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden estar opcionalmente unidos entre sí representando un grupo -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-, y

65 X representa un halógeno.

## ES 2 341 835 B1

6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que la condensación se lleva a cabo tratando en primer lugar el compuesto de fórmula general (11) con un compuesto organolítico.

5 7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que se utiliza t-butil litio.

8. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 5-7, en el que la condensación se lleva a cabo a -78°C, en éter etílico.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 341 835

② Nº de solicitud: 200900048

② Fecha de presentación de la solicitud: 26.12.2008

③ Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: C07C 13/553 (2006.01)

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	LIANG et al., Journal American Chemical Society 2006, vol 128, pp 11022-11023. "Synthesis of taiwaniaquinoids via Nazarov triflation", esquemas 1,4.	1-8
A	LI et al., Tetrahedron Letters 2008, vol 49, pp 1741-1744. "Acid promoted sequential cationic cyclizations for the synthesis of taiwaniaquinol B", esquema 1.	1-8

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

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

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

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

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

#### El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

27.04.2010

Examinador

P. Fernández Fernández

Página

1/4

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, CAS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 27.04.2010

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-8	<b>SÍ</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-8	<b>SÍ</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>

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

**Base de la Opinión:**

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

**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	Journal American Chemical Society 2006, vol 128, pp 11022-11023	08-2006
D02	Tetrahedron Letters 2008, vol 49, pp 1741-1744	01-2008

**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**

La solicitud se refiere a un procedimiento para la preparación de taiwaniaquinoides de fórmula general 13 (ver reivindicación 1) que comprende la ciclación y deshidratación del compuesto de fórmula 12 (reivindicación 1), preparado por condensación de alfa o beta-ciclocitral y el derivado halogenado de fórmula 11 (reivindicación 5).

Los documentos D1 y D2 divulgan la síntesis de los taiwaniaquinoides B y D (ver esquemas 1 y 4 de D1 y esquema 1 de D2) utilizando ciclaciones secuenciales iniciadas por un ácido Lewis. El procedimiento de preparación que se propone en la solicitud para obtener la estructura tricíclica de los taiwaniaquinoides parte de productos diferentes y sigue un esquema sintético distinto de los divulgados en D1 y D2 y no resulta evidente del estado de la técnica establecido en D1 y D2, por tanto se considera nuevo e inventivo.

En consecuencia, las reivindicaciones de la solicitud cumplen los criterios de novedad y actividad inventiva tal como establecen los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.