



TÍTULO DE PATENTE No. 373873

Titular(es): UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

Domicilio: Avenida Gral. Francisco J. Múgica S/N, Ciudad Universitaria, Edificio TR, Díaz Ordaz, 58030, Morelia, Michoacán, MÉXICO

Denominación: PROCESO DE SÍNTESIS DE AMBROX A PARTIR DE 13,14,15,16,-TETRANOR-8a,12-LABDANODIOL.

Clasificación: **CIP:** C07D307/92; C07C7/10; C07C15/24
CPC: C12P17/04; C07C7/10; C07C15/24; C07D307/92

Inventor(es): ROSA ELVA NORMA DEL RÍO TORRES; MARIO ARMANDO GÓMEZ HURTADO; MAURO MANUEL MARTÍNEZ PACHECO; IROEL GARCÍA PACHECO

SOLICITUD

Número:	Fecha de Presentación:	Hora:
MX/a/2015/014942	23 de Octubre de 2015	16:08

Vigencia: Veinte años

Fecha de Vencimiento: 23 de octubre de 2035

Fecha de Expedición: 26 de marzo de 2020

La patente de referencia se otorga con fundamento en los artículos 1º, 2º fracción V, 6º fracción III, y 59 de la Ley de la Propiedad Industrial.

De conformidad con el artículo 23 de la Ley de la Propiedad Industrial, la presente patente tiene una vigencia de veinte años improrrogables, contada a partir de la fecha de presentación de la solicitud y estará sujeta al pago de la tarifa para mantener vigentes los derechos.

Quien suscribe el presente título lo hace con fundamento en lo dispuesto por los artículos 6º fracción III, 7º BIS 2 y 59 de la Ley de la Propiedad Industrial; artículos 1º, 3º fracción V inciso a), sub inciso ii), 4º y 12º fracciones I y III del Reglamento del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial; artículos 1º, 3º, 4º, 5º fracción V inciso a), sub inciso ii), 16 fracciones I y III y 30 del Estatuto Orgánico del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial; 1º, 3º y 5º inciso a) y antepenúltimo párrafo, del Acuerdo que delega facultades en los Directores Generales Adjuntos, Coordinador, Directores Divisionales, Titulares de las Oficinas Regionales, Subdirectores Divisionales, Coordinadores Departamentales y otros subalternos del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial.

El presente oficio se signa con firma electrónica avanzada (FIEL), con fundamento en los artículos 7 BIS 2 de la Ley de la Propiedad Industrial; 30 de su Reglamento, y 1 fracción III, 2 fracción V, 26 BIS y 26 TER del Acuerdo por el que se establecen los lineamientos para el uso del Portal de Pagos y Servicios Electrónicos (PASE) del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial, en los trámites que se indican.

SUBDIRECTORA DIVISIONAL DE EXAMEN DE FONDO DE PATENTES ÁREAS BIOTECNOLÓGICA, FARMACÉUTICA Y QUÍMICA

EMELIA HERNÁNDEZ PRIEGO



Cadena Original:
EMELIA HERNANDEZ PRIEGO|00001000000405397295|Servicio de Administración Tributaria|56||MX/2020/49623|MX/a/2015/014942|Título de patente normal|1223|GAGV|Pág(s) 1|oQ0IPVjeKtBU7Sn1Z11bcRhZtDw=

Sello Digital:
bepbSS4siWMnvfRNwTmVZpEx2GiVIG3FUKnZ6m55Za+xzGbOuquYII2bKfQIRDxvZyrAQ8bI0IDsM/pDUkLlen2s++aaah1c6Ox6QThz40FFK/iM4OUdeV12xEmVjN8lVzmu0HQ00L6V079Rol39ifczaLUURezhFQw4r6UEIBcup8y6/mc kwFxFGIV8Ya50K8tW8tKud9jVfVkyUYvFMUsMZyV1LBoqfVLxURbNBCIPo4+6CPINP4k0lyu6sEGyXVEvSKLXSk yOZ+YB7IbID1+CBDVr32rvsqA4eefsS9SgUtSGCaA0W1e+apCYIe9xBal3VPyrcZO935ai9g==



MX/2020/49623



PROCESO DE SÍNTESIS DE AMBROX A PARTIR DE 13,14,15,16-TETRAANOR-8 α ,12-LABDANODIOL

CAMPO DE LA INVENCION

5

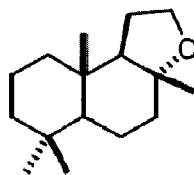
La presente invención está relacionada con las técnicas de síntesis de compuestos químicos, y más particularmente está relacionada con un proceso de síntesis de (\pm)-ambrox a partir del compuesto (\pm) 13,14,15,16-tetranor-8 α ,12-labdanodiol.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El (-)-ambrox corresponde al compuesto (-)-3a,6,6,9a-tetrametildodecahidronafto-(2,1-b)furano, que presenta la estructura química:

15



(-)-ambrox

20

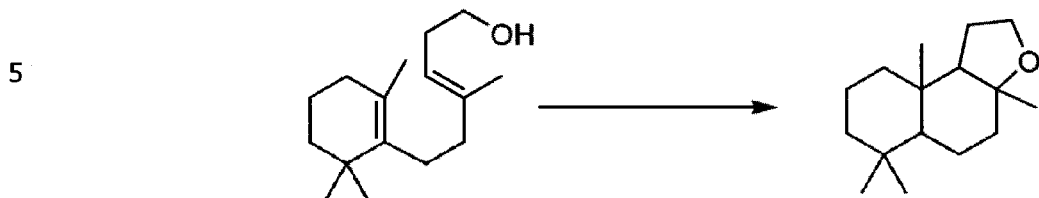
El ambrox es un compuesto químico principalmente empleado como fijador en la industria de perfumes, el cual se obtenía tradicionalmente del tracto digestivo del cachalote (*Physeter macrocephalus*), una especie en peligro de extinción. Por ello, se han desarrollado múltiples procedimientos alternativos para la síntesis y obtención de este compuesto empleando otros productos naturales como material de partida, principalmente terpenos, que pueden ser obtenidos a partir de extractos de especies vegetales. Sin embargo, como se detallará a continuación estos procedimientos involucran diversas etapas de reacción, que van desde tres hasta veinticinco. Adicionalmente, deben considerarse los respectivos procesos rutinarios de aislamiento y purificación, tanto de los intermediarios de síntesis, como del producto final.

25

30

Es posible obtener ambrox de forma totalmente sintética a partir del ácido monociclohomonofarnésico o derivados del mismo como el monociclohomonofarnesol. De esta forma se sintetizan los productos Ambrox DL[®] de Firmenich (>50% (\pm)-ambrox y <50% diastereoisómeros) y Cetalo[®]. También existe el producto comercial Cetalo[®] Laevo[®] (>99% (-)-ambrox) producido presumiblemente vía resolución óptica del intermediario (\pm)-esclareólida. Estos productos sintéticos se obtienen de procesos que no permiten la obtención del (-)-ambrox enantioméricamente puro, por

lo que deben comercializarse en forma racémica o bien, aplicar métodos de resolución quiral costosos y complejos.



10

monociclohomofarnesol

(±)-ambrox

Otro procedimiento para la obtención de ambrox se describe en la patente Española ES2069469A1, el cual consiste en una semisíntesis en cinco etapas a partir de ácidos diterpénicos de origen natural *trans*- y *cis*-comúnicos, obtenidos de especies del género *Juniperus*, para la preparación de (-)-ambrox. En la primera etapa se consigue la degradación del doble enlace Δ^{12} del ácido comúnic de manera considerablemente regioselectiva mediante ozonólisis reductora a baja temperatura, para obtener el alcohol homosesquiterpénico, el cual es tratado con ácido en presencia de nitrometano, para ciclar de manera cuantitativa y completamente estereoselectiva originando el epóxido, y finalizando con la desprotección de los grupos metilo para obtener el compuesto (-)-ambrox. Dicho procedimiento resulta complejo, tardado y costoso, pues requiere numerosas etapas de reacción y reactivos para obtener el compuesto (-)-ambrox.

15

20

Una síntesis más fue reportada por Rosana A. Giacomini y colaboradores, "Synthesis of ambergris odorant *ent*-ambrox", ARKIVOC 2003 (x), 314-322, a partir del ácido ózico, el cual es sometido a una esterificación con diazometano para obtener un nuevo diterpeno, y posteriormente el éster metílico del ácido ózico es sometido a una serie de reacciones complejas para proporcionar como resultado el *ent*-ambrox, entre las reacciones se encuentran el uso de una corriente de ozono seguido por el tratamiento con PPh_3 , el tratamiento con etilenglicol en benceno y ácido camforsulfónico, y la reacción de Wittig utilizando bromuro de trimetilfosfonio y *n*-BuLi como base. Dicho procedimiento también resulta complejo, tardado y costoso.

25

En otro procedimiento de síntesis del ambrox descrito en la patente de Estados Unidos US5616737, se lleva a cabo la ciclización del compuesto decahidro-2-hidroxi-2,5,5,8-tetrametil-1-naftalenetanol mediante el calentamiento a su estado fundido entre 80 °C a 200 °C, en presencia de 10 a 100% en peso, basado en el diol, de un óxido de aluminio ácido comercialmente suministrado para cromatografía en columna, el cual presenta como desventaja el elevado costo de los reactivos y del equipo necesario para llevar a cabo el proceso, así como el uso de un catalizador de alumina muy específico pretratado con ácido clorhídrico.

30

35

Asimismo, existen diversos métodos de síntesis que emplean esclareol como materia prima para la síntesis de (-)-ambrox, que tienen la desventaja de que el esclareol es un material costoso, presente sólo en cantidades muy pequeñas en el aceite esencial de *Salvia sclarea*. Además, el compuesto esclareol no puede convertirse por medio de una sólo reacción química en ambrox, sino que tiene que pasar por al menos un intermediario como son típicamente metil-cetonas, 13,14,15,16-*tetranor-8 α* ,12-labdanodiol o norambreinólida.

Por ejemplo, de conformidad con la patente de Estados Unidos US5463089, el compuesto (-)-esclareol es sujeto a oxidación o reordenamiento catalizado con OsO₄ para formar intermediarios de metil-cetona, los cuales son convertidos mediante oxidación de Baeyer-Villiger para producir intermediarios de acetatos, los cuales son convertidos al compuesto (-)-ambrox deseado.

Como otro ejemplo, en la patente US20100248316 se describe que el (-)-esclareol puede ser tratado con el microorganismo *Hyphozyma roseoniger* para obtener el compuesto 13,14,15,16-*tetranor-8 α* ,12-labdanodiol, el cual es posteriormente ciclizado para producir el coompuesto (-)-ambrox, en presencia de una zeolita. Este procedimiento requiere de tiempos de reacción muy largos y la activación de la zeolita incrementa el costo de síntesis.

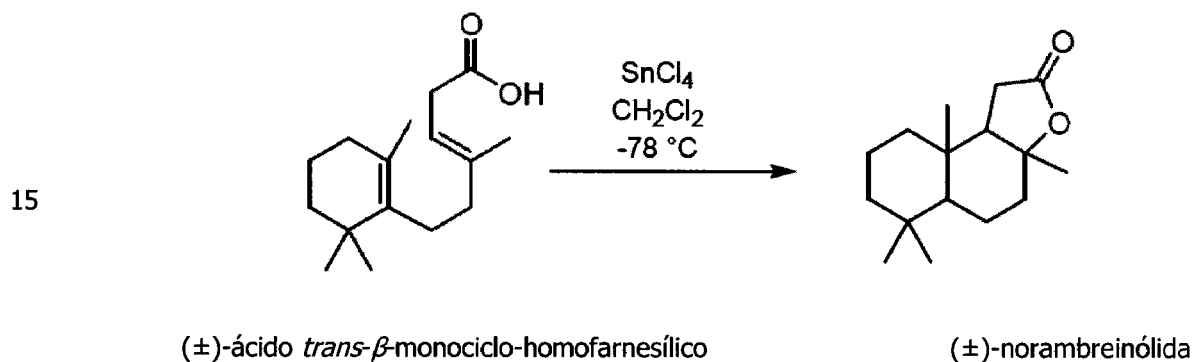
Alternativamente, como se describe en la solicitud de patente Española ES2044780A1, el compuesto (-)-esclareol puede ser sometido a un procedimiento de degradación del enlace C₁₂-C₁₃, mediante tratamiento con tetróxido de osmio-peryodato sódico a 45 °C, y la reducción con hidruro de aluminio y litio para proporcionar el compuesto 13,14,15,16-*tetranor-8 α* ,12-labdanodiol, el cual se cicliza, en presencia de cloruro de *p*-toluensulfonilo y piridina produciendo el compuesto (-)-ambrox. En otro procedimiento descrito en esta misma solicitud, el 13,14,15,16-*tetranor-8 α* ,12-labdanodiol se obtiene a partir del compuesto *cis*-abienol, el cual se somete la degradación de la cadena lateral, mediante ozonólisis reductora a baja temperatura, para formar el compuesto 13,14,15,16-*tetranor-8 α* ,12-labdanodiol, el cual se transforma en (-)-ambrox como se ha descrito anteriormente.

Otro procedimiento típico conocido para la síntesis de (-)-ambrox comprende oxidar el compuesto (-)-esclareol con ácido crómico para sintetizar (+)-norambreinólida, reducir la (+)-norambreinólida con hidruro de litio y aluminio (LiAlH₄) o boranato de sodio o (NaBH₄), y ciclizar el producto de reducción con un ácido o con bromotriclorometano y trifenilfosfina en cloruro de metileno a reflujo para obtener (-)-ambrox [Dragoco Report, 11/12, 276-283 (1979) y G. Ohloff, Fortschr. Chem. Forsch. 12/2, (1969)]. Sin embargo, el uso del ácido crómico como un reactivo es peligroso, y da lugar a problemas para su desechamiento. Además, utilizan otros reactivos como hidruro de litio y aluminio, el cual es altamente inflamable y no adecuado para uso industrial. Por lo que el (-)-ambrox producido por estos métodos es muy costoso.

Como se describe en la patente española ES2195777, la norambreinólida también se obtiene a partir del esclareol haciéndolo reaccionar con permanganato potásico a temperatura

ambiente. La norambreinólida es tratada con borohidruro sódico en presencia de yoduro de zinc o con borohidruro potásico en presencia de trifluoruro de boro para obtener el compuesto (-)-ambrox; o con vitride o borohidruro potásico para obtener el 13,14,15,16-*tetranor-8 α* ,12-labdanodiol, el cual se hace reaccionar con bromotriclorometano y trifenilfosfina en cloruro de metileno a reflujo para obtener (-)-ambrox. Estos métodos presentan el inconveniente de que emplean demasiados reactivos en cada una de las etapas de reacción, así como algunos reactivos tóxicos como la trifenilfosfina.

Respecto de la norambreinólida, los documentos Chemistry Letters, páginas 757-760 (1981) y páginas 729-732 (1983), proponen un método para la síntesis de (\pm)-norambreinólida, el cual comprende hacer reaccionar (\pm)-ácido *trans- β* -monociclo-homofarnesílico en diclorometano en presencia de tetracloruro de estaño.



20 Sin embargo, este método requiere una temperatura extremadamente baja de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, la cual no es adecuada para la práctica industrial. Adicionalmente, se forman isómeros del (\pm)-norambreinólida, y el rendimiento del compuesto (\pm)-norambreinólida y sus isómeros son tan bajos como 57%.

25 Por otra parte, existen diversos procedimientos para llevar a cabo la ciclización del compuesto 13,14,15,16-*tetranor-8 α* ,12-labdanodiol para obtener el compuesto (-)-ambrox, algunos ya se mencionaron anteriormente, y otros se describen a continuación.



13,14,15,16-*tetranor-8 α* ,12-labdanodiol

La patente EP204009 describe la ciclización del 13,14,15,16-*tetranor-8a,12-labdanodiol* con cloruro de arilsulfonilo en presencia de un compuesto ácido, tal como HCl e intercambiadores de ión ácido, o en presencia de bases, tales como piridina y NaOH. Sin embargo, dichos procedimientos requieren mucho tiempo, son costosos, complejos, y no se obtiene una adecuada pureza del compuesto resultante.

Por su parte, la solicitud de patente Europea EP0165458A2 describe que la ciclización de (\pm)-13,14,15,16-*tetranor-8a,12-labdanodiol* se lleva a cabo en presencia de una base y cloruro de *p*-toluensulfonilo, en donde el racemato de (\pm)-13,14,15,16-*tetranor-8a,12-labdanodiol* puede ser sintetizado a partir de compuestos conocidos como (\pm)-ácido *trans- β* -monociclo-homofarnesílico o sus ésteres y el (\pm)-ácido *trans- β* -monociclo-homofarnesílico a su vez puede ser sintetizado a partir de dihidro- β -ionona, que es barata y fácil de sintetizar u obtener. Sin embargo, el proceso requiere muchas etapas y reactivos, los cuales incrementan el costo del proceso. Adicionalmente, en una etapa del proceso se utiliza piridina como base, la cual tiene un olor desagradable, por lo que se debe ajustar la calidad de la esencia resultante y, en un tratamiento acuoso, el reciclado de piridina es muy difícil debido a su solubilidad en agua, lo que conduce a un incremento en los costos.

La ciclización del 13,14,15,16-*tetranor-8a,12-labdanodiol* también se puede llevar a cabo en presencia de ácido *p*-toluensulfónico o ácido sulfúrico, el cual presenta como desventaja la deshidratación del grupo hidroxilo terciario con pérdida de selectividad y bajos rendimientos [V.E. Sibirtseva y colaboradores Maslo-Zhir, Prom.st., 1979 (12), 25-26, patentes rusas SU345183 (de 1968), SU910561 (de 1980) y SU529166 (de 1975)] y patente Española ES432815.

También se puede ciclizar el 13,14,15,16-*tetranor-8a,12-labdanodiol* con cloruro de *p*-toluen-sulfonilo en piridina (R.C. Cambie y colaboradores, Aust. J. Chem. 24 (1971), páginas 583-591 y 2365-2377), o con POCl₃ en piridina anhidra (patente alemana DE-A 3240054). Procedimientos que presentan la desventaja el uso de piridina, así como los largos tiempos de reacción y bajo rendimiento.

De acuerdo con la patente Rusa SU988817, la ciclización se puede llevar a cabo también con trimetildorosilano en dimetilsulfóxido (DMSO), pero el DMSO tiene que ser reciclado de manera elaborada después del tratamiento acuoso, debido a su solubilidad en agua, ocasionando problemas con el agua residual, además de que es necesario purificar la esencia cruda obtenida después de la reacción en una calidad que sea aceptable en términos tanto químicos como olfativos. Además el trimetilclorosilano es difícil de manejar industrialmente, ya que es muy corrosivo y tóxico.

También para la ciclización del 13,14,15,16-*tetranor-8a,12-labdanodiol* se puede utilizar tierra blanca, alumina o sílice cargada con ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido polifosfórico del 1 a 20% en peso como catalizador, el cual presenta como desventajas el uso de dichos ácidos ya que el manejo de sus desechos es difícil a escala comercial (Chem. Abstr. 105 (1986) 134193k).

Otro ejemplo de procedimiento para la ciclización del 13,14,15,16-*tetranor-8 α* ,12-labdanodiol se encuentra en la patente alemana DE3912318, la cual se lleva a cabo con partículas con 60-80% en peso de Al₂O₃ y 0.40 a 0.6% en peso de ácido clorhídrico, el cual presenta como desventaja que no es suficientemente selectivo para los requerimientos olfatorios, y se debe utilizar un catalizador de alúmina muy específico pretratado con ácido clorhídrico lo cual eleva su costo.

Independientemente de lo anterior, recientemente se ha estudiado la planta *Ageratina jocotepecana* por que comprende cantidades importantes de terpenos que se pueden ser de utilidad en distintas ramas de la industria. La planta *Ageratina jocotepecana* es planta endémica de México que se encuentra en el camino entre Morelia y Zacapu.

De acuerdo con el documento "Absolute Configuration of (13*R*)- and (13*S*)-Labdane Diterpenes Coexisting in *Ageratina jocotepecana*", Journal of Natural Products, 2014, 77, páginas 1005-1012, la planta *Ageratina jocotepecana* contiene diversos diterpenos de labdano con actividad antibacterial que corresponden a la serie-(5*S*,10*S*) normal, así como epímeros C-13. Sin embargo, en este artículo no se menciona que los compuestos diterpenoides pueden ser empleados para la preparación de (-)-ambrox.

El artículo publicado por Ana I. Pérez-Gutiérrez, Alejandra León Hernández, Juan D. Hernández-Hernández, Luisa U. Román-Marin, Carlos M. Cerda-García-Rojas, Pedro Joseph-Nathan, Rosa E. del Rio, denominado "*Ageratina jocotepecana* una nueva fuente para la obtención de *ent*-ambrox", Biol. Soc. Quím. Méx. 2010, 4 (Número Especial), sugiere el aislamiento de un tetranorlabdanodiol del extracto hexánico de los tallos de *Ageratina jocotepecana*, el cual resultó ser una fuente nueva para la síntesis de derivados del ambrox. Sin embargo, dicho documento no describe la estructura del tetranorlabdandioliol, así como tampoco describe las condiciones para la obtención de dicho tetranorlabdandioliol y los derivados de ambrox.

El artículo publicado por Sergio I. Martínez-Guido, J. Betzabe González-Campos, Rosa E. del Rio, José M. Ponce-Ortega, Fabricio Nápoles-Rivera, Medardo Serna-González, and Mahmoud M. El-Halwagi. "A Multiobjective Optimization Approach for the Development of a Sustainable Supply Chain of New Fixative in the Perfume Industry", *ACS Sustainable Chemistry Engineering*, September 2, 2014, pp. 2380-2390, menciona que los extractos de *Ageratina jocotepecana* contienen (-)-13,14,15,16-*tetranor-8 α* ,12-labdanodioliol, a partir del cual mediante una reacción de ciclización con ácido *p*-toluensulfónico en benceno se obtiene (-)-ambrox. Sin embargo, dicho documento no describe ni sugiere las condiciones para la obtención del (-)-13,14,15,16-*tetranor-8 α* ,12-labdanodioliol a partir de *Ageratina jocotepecana*.

A pesar de las muchas y diversas síntesis reportadas para la obtención de (-)-ambrox, el compuesto más ampliamente usado como compuesto de partida para la síntesis de (-)-ambrox continúa siendo el esclareoliol. Sin embargo, los métodos de síntesis reportados a partir de

este compuesto presentan como principal desventaja un alto consumo de reactivos, lo que se traduce en un alto costo, además del riesgo de toxicidad para quien realice el procedimiento y añadiendo a esto el tiempo invertido para la obtención del producto, ya que estas síntesis regularmente involucran una amplia serie de reacciones en su desarrollo.

5 Por otro lado, los otros procesos conocidos que no están basados en esclareol comprenden procedimientos costosos y tardados, o que pueden generar una considerable cantidad de contaminantes y/o subproductos no deseados.

De conformidad con lo señalado anteriormente, aún subsiste la necesidad de un proceso que permita obtener el compuesto ambrox de forma más simple, económica y sin que se ponga en riesgo al cachalote para su obtención.

OBJETIVOS DE LA INVENCION

Teniendo en cuenta los defectos del estado de la técnica, es un objeto de la presente invención proveer un proceso de síntesis de (\pm) ambrox mediante la ciclización en un solo paso del compuesto (\pm) 13,14,15,16-*tetranor-8a,12*-labdanodiol.

Es otro objeto de la presente invención proveer un proceso de síntesis de (\pm)-ambrox que disminuya los tiempos de reacción, disminuya los costos y no genere contaminantes y/o subproductos no deseados.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

La presente invención comprende un proceso de síntesis del compuesto (\pm)-ambrox a partir del compuesto (\pm)-13,14,15,16-*tetranor-8a,12*-labdanodiol, dicho proceso comprende hacer reaccionar el compuesto (\pm)-13,14,15,16-*tetranor-8a,12*-labdanodiol con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ en presencia de un disolvente orgánico para obtener el compuesto (\pm)-ambrox. Adicionalmente, el disolvente orgánico es evaporado y de manera opcional el compuesto (\pm)-ambrox obtenido mediante el proceso de síntesis se purifica.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención comprende un proceso de síntesis del compuesto (\pm)-ambrox a partir del compuesto (\pm)-13,14,15,16-*tetranor-8a,12*-labdanodiol, en donde el proceso comprende los pasos de: a) disolver el compuesto (\pm)-13,14,15,16-*tetranor-8a,12*-labdanodiol en un disolvente orgánico; b) adicionar $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ para obtener (\pm)-ambrox; y c) remover el disolvente orgánico.

El compuesto (\pm)-13,14,15,16-*tetranor-8 α ,12*-labdanodiol se puede obtener a partir de los distintos procedimientos conocidos, tales como los descritos en los antecedentes de la presente invención, ya sea directamente como por ejemplo a partir de *Ageratina jocotepecana*, o mediante síntesis a partir de otros compuestos tales como esclareol o *cis*-abienol, entre otros.

5 En una modalidad preferida de la presente invención, el compuesto (-)-13,14,15,16-*tetranor-8 α ,12*-labdanodiol se obtiene a partir de un extracto orgánico concentrado del sistema de vástago de *Ageratina jocotepecana*. En esta modalidad, el (-)-ambrox sintetizado se encuentra dentro de un crudo de reacción que puede contener impurezas debido a su origen natural, por lo que se requiere una etapa adicional de purificación para obtener el (-)-ambrox con la especificación
10 de pureza requerida.

En una modalidad preferida el disolvente orgánico empleado en el proceso de síntesis se selecciona del grupo que consiste de hexano, diclorometano, acetato de etilo, cloroformo y/o combinaciones de los mismos.

El $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, también conocido como eterato dietílico del trifluoruro de boro o
15 $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, es un aducto del trifluoruro de boro y éter etílico líquido ampliamente utilizado como una fuente de BF_3 en laboratorios. En una modalidad preferida de la presente invención, el compuesto $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ se adiciona en una proporción de 1 a 8 equivalentes molares por un equivalente molar de (-)-13,14,15,16-*tetranor-8 α ,12*-labdanodiol.

En una modalidad preferida del proceso de síntesis de la presente invención, la
20 adición del $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ se lleva a cabo a una temperatura entre 20 y 30 °C, con lo cual se puede obtener un tiempo de reacción menor a dos minutos. Más preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 25 °C y obteniendo un tiempo de reacción de aproximadamente 90 segundos. De manera opcional, la adición del $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ se puede llevar a cabo en condiciones de agitación.

25 En una modalidad preferida del proceso de síntesis de la presente invención, la remoción del disolvente orgánico se lleva a cabo por medio de cualquier método conocido para separar un sólido disuelto en un líquido, como es la evaporación o la cromatografía. Preferentemente, la remoción del disolvente orgánico se lleva a cabo mediante el método de evaporación del disolvente. En una modalidad preferida de la presente invención, la evaporación del
30 disolvente orgánico se lleva a cabo a una temperatura de 35 a 45 °C, más preferiblemente a 40 °C, y a presión reducida, hasta la eliminación total del disolvente.

En la modalidad del proceso de síntesis de la presente invención en la que se utiliza como fuente del compuesto (-)-13,14,15,16-*tetranor-8 α ,12*-labdanodiol a la planta *Ageratina jocotepecana*, el procedimiento comprende opcionalmente una etapa de lavado, la cual se realiza
35 preferentemente mediante el lavado del producto de reacción con agua fría antes de remover el

disolvente orgánico. En esta modalidad, se adiciona agua al producto de reacción en una proporción de 3:1 a 1:3 (disolvente orgánico:agua), y posteriormente se separan las fases orgánica y acuosa, para lo cual se puede agregar disolvente orgánico adicional de ser necesario, la fase orgánica se seca, y se procede con la remoción del disolvente orgánico para obtener un producto crudo que
5 comprende al compuesto (\pm)-ambrox.

El secado de la fase orgánica durante el procedimiento de purificación consiste en la disminución del contenido de agua de dicha fase. El secado se puede llevar a cabo por cualquier método de secado de disolventes orgánicos conocido. Preferiblemente se lleva a cabo utilizando agentes desecantes adecuados para disoluciones, como por ejemplo el sulfato de sodio anhidro
10 (Na_2SO_4), el cloruro de calcio anhidro (CaCl_2) y el sulfato de magnesio anhidro (MgSO_4). De manera aún más preferida se utiliza el sulfato de sodio anhidro.

En una modalidad de la presente invención, de ser necesario, de manera opcional el proceso puede incluir un procedimiento adicional a etapa de purificación para obtener (\pm)-ambrox en forma cristalina.

En la modalidad del proceso de síntesis de la presente invención en la que se utiliza como fuente del compuesto (-)-13,14,15,16-*tetranor-8 α ,12*-labdanodiol a la planta *Ageratina jocotepecana*, el procedimiento de purificación se puede realizar sometiendo al producto de reacción que comprende al compuesto (-)-ambrox a un procedimiento que permita obtener al compuesto (-)
15)-ambrox en forma cristalina, para lo cual se pueden emplear distintos métodos conocidos para la purificación de compuestos químicos orgánicos. De manera preferida se utiliza la purificación mediante cromatografía en columna.
20

El procedimiento de purificación en la modalidad del proceso de síntesis de la presente invención en la que se utiliza como fuente del compuesto (-)-13,14,15,16-*tetranor-8 α ,12*-labdanodiol a la planta *Ageratina jocotepecana*, comprende preferiblemente las siguientes etapas: a)
25 disolver el producto de reacción que comprende al compuesto (-)-ambrox obtenido a partir del compuesto (-)-13,14,15,16-*tetranor-8 α ,12*-labdanodiol en un disolvente orgánico que puede ser o no el mismo en el que se llevó a cabo la reacción de síntesis; b) someter dicho producto crudo a un procedimiento de purificación por cromatografía en columna; c) separar la fracción que comprende el compuesto (-)-ambrox; y d) evaporar el disolvente orgánico para obtener el compuesto (-)-
30 ambrox en forma cristalina.

En esta modalidad preferida, preferentemente el procedimiento de purificación comprende una columna de gel de sílice como fase estacionaria.

En esta modalidad preferida, de forma aún más preferida, el procedimiento de purificación emplea una fase móvil que comprende hexano, acetato de etilo y/o mezclas de los
35 mismos en diferentes proporciones y en orden ascendente de polaridad. Aún más preferidamente, se

separa la fracción que comprende la polaridad de una mezcla de hexano:acetato de etilo de 4:1.

En esta modalidad preferida, preferentemente la evaporación del disolvente orgánico para obtener los cristales de (-)-ambrox se lleva a cabo a una temperatura entre 35 a 45 °C, más preferiblemente a 40 °C, y presión reducida.

5 La presente invención será mejor entendida a partir de los siguientes ejemplos, los cuales se presentan únicamente con fines ilustrativos para permitir la comprensión cabal de las modalidades preferidas de la presente invención, sin que ello implique que no existen otras modalidades no ilustradas que puedan llevarse a la práctica con base en la descripción detallada arriba realizada.

10

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

15 Un equivalente del (-)-13,14,15,16-*tetranor-8 α* ,12-labdanodiol se disuelve en diclorometano destilado a 25 °C al 2% (peso/volumen) con agitación magnética; a esta solución se agregan 2 equivalentes de BF₃·OEt₂; la mezcla se mantiene en las mismas condiciones de reacción durante 90 segundos; transcurrido este tiempo, el crudo de reacción se lava con agua destilada y se seca utilizando Na₂SO₄ anhidro; y el diclorometano se evapora en rotavapor a 40 °C y presión
20 reducida, con lo cual se obtiene un producto crudo que comprende al compuesto (-)-ambrox.

EJEMPLO 2

25 Se tomaron 48 mg (0.20 mmol) de (-)-13,14,15,16-*tetranor-8 α* ,12-labdanodiol y se disolvieron en 1.2 mL de diclorometano, posteriormente se agregaron 0.16 mL (1.29 mmol) de BF₃·OEt₂, la mezcla se dejó reaccionar durante 90 segundos con agitación magnética a 25 °C. El crudo de reacción se vertió en un vaso de precipitados con 5 mL de agua fría y se extrajo con 10 mL de diclorometano, la fase orgánica se lavó tres veces con agua destilada, la fase orgánica se seca con Na₂SO₄ anhidro, y se evapora el disolvente en rotavapor, con lo cual se obtiene un producto
30 crudo que comprende al compuesto (-)-ambrox.

EJEMPLO 3

35 El producto crudo obtenido de conformidad con cualquiera de los ejemplos 1 o 2 se purifica mediante cromatografía en columna para obtener al compuesto (-)-ambrox, utilizando una

fase estacionaria de gel de sílice malla 230-400, marca Merck®, y como fase móvil comprende mezclas de hexano-acetato de etilo en diferentes proporciones en orden de polaridad ascendente para obtener fracciones de 10 mL. Se separan las fracciones que comprenden una proporción de hexano-acetato de etilo de 4:1, y se evapora el disolvente mediante el empleo de un rotavapor a 40 °C y presión reducida para formar cristales incoloros que comprenden el compuesto (-)-ambrox.

EJEMPLO 4

Para la purificación del producto crudo obtenido de conformidad con cualquiera de los ejemplos 1 o 2, se utilizaron 3 g de gel de sílice malla 230-400 (Merck®) como fase estacionaria en una columna de vidrio de 1 cm de diámetro y una altura de 5 cm, y como fase móvil se utilizan mezclas de hexano y acetato de etilo en distintas proporciones en orden de polaridad ascendente para obtener fracciones de 10 mL. Se separan las fracciones que comprenden la proporción de hexano-acetato de etilo de 4:1, se evapora el disolvente orgánico mediante el empleo de un rotavapor a 40 °C y presión reducida para formar cristales incoloros que comprenden el compuesto (-)-ambrox con un punto de fusión entre 60-70 °C, y en donde el compuesto (-)-ambrox presenta un patrón de RMN de ¹H con las siguientes señales características: (400 MHz, CDCl₃), δ ppm 3.92 (3H, m, H-12), 3.82 (1H, ddd, *J* = 8 Hz, H-12'), 1.94 (1H, dt, *J* = 11.5, 3.2 Hz, H-7), 1.09 (3H, s, CH₃-17), 0.87 (3H, s, CH₃-18), 0.84 (3H, s, CH₃-19), 0.83 (3H, s, CH₃-20) y un valor de rotación específica de $[\alpha]_D = -8.6$ (*c*=0.4, CHCl₃).

De conformidad con lo anteriormente descrito, se podrá observar que el proceso de síntesis de (-)-ambrox mediante la ciclización en un solo paso del compuesto 13,14,15,16-*tetranor*-8 α ,12-labdanodiol ha sido desarrollado para mejorar la obtención del compuesto (-)-ambrox; y será evidente para cualquier experto en la materia que las modalidades del proceso de síntesis de (-)-ambrox según se describió anteriormente, son únicamente ilustrativas más no limitativas de la presente invención, ya que son posibles numerosos cambios de consideración en sus detalles sin apartarse del alcance de la invención.

Por lo tanto, la presente invención no deberá considerarse como restringida excepto por lo que exija la técnica anterior y por el alcance de las reivindicaciones anexas.

NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un proceso de síntesis del compuesto (±)-ambrox a partir del compuesto (±)-13,14,15,16-*tetranor-8α,12-labdanodiol*, el proceso caracterizado porque comprende los pasos de: a) disolver el compuesto (±)-13,14,15,16-*tetranor-8α,12-labdanodiol* en un disolvente orgánico; b) adicionar BF₃·OEt₂ para obtener (±)-ambrox; y c) remover el disolvente orgánico.
- 10 2. El proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el disolvente orgánico es seleccionado entre hexano, diclorometano, acetato de etilo, cloroformo y/o combinaciones de los mismos.
3. El proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el compuesto BF₃·OEt₂ se adiciona en una proporción de 1 a 8 equivalentes molares por un equivalente molar de (±)-13,14,15,16-*tetranor-8α,12-labdanodiol*.
- 15 4. El proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque la adición del BF₃·OEt₂ se lleva a cabo a una temperatura entre 20 y 30 °C.
5. El proceso de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 25 °C.
6. El proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque la
20 etapa de remoción del disolvente orgánico se lleva a cabo por medio de cualquier método conocido para separar un sólido disuelto en un líquido.
7. El proceso de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado además porque la remoción del disolvente orgánico se lleva a cabo mediante evaporación del disolvente orgánico a una temperatura de entre 35 a 45 °C y presión reducida hasta la eliminación total del disolvente.
- 25 8. El proceso de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado además porque la remoción del disolvente orgánico se lleva a cabo mediante evaporación del disolvente orgánico a una temperatura de 40 °C y presión reducida hasta la eliminación total del disolvente.
9. El proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el
30 proceso comprende adicionalmente una etapa de purificación para obtener (±)-ambrox en forma cristalina.
10. El proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque comprende una etapa adicional de lavado del producto de reacción antes de la remoción del disolvente.
- 35 11. El proceso de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado además porque la etapa de lavado comprende la adición de agua fría al producto de reacción en una proporción de

3:1 a 1:3 (disolvente orgánico:agua) y la separación de las fases orgánica y acuosa.

12. El proceso de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado además porque comprende adicionalmente el secado de la fase orgánica.

5 13. El proceso de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado además porque el secado de la fase orgánica se lleva a cabo utilizando agentes desecantes adecuados para disoluciones.

14. El proceso de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque el agente desecante se selecciona entre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4), cloruro de calcio anhidro (CaCl_2) y sulfato de magnesio anhidro (MgSO_4).

10 15. El proceso de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado además porque el agente desecante se –sulfato de sodio anhidro.

16. El proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque comprende una etapa adicional de purificación del compuesto (\pm)-ambrox.

15 17. El proceso de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado además porque la purificación se lleva a cabo mediante cromatografía en columna.

18. El proceso de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado además porque la cromatografía en columna comprende una columna de gel de sílice como fase estacionaria, y una fase móvil que comprende hexano, acetato de etilo y/o mezclas de los mismos en diferentes proporciones y en orden ascendente de polaridad.

20 19. El proceso de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado además porque se separa la fracción que comprende la polaridad de una mezcla de hexano:acetato de etilo de 4:1.

20. El proceso de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado además porque el proceso comprende evaporar la mezcla de hexano:acetato de etilo a una temperatura entre 35 a 45 °C y presión reducida para obtener cristales de (\pm)-ambrox.

25 21. El proceso de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado además porque la evaporación se lleva a cabo a una temperatura de 40 °C y presión reducida.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un proceso de síntesis del compuesto (±)-ambrox a partir del compuesto (±) 13,14,15,16-*tetranor-8α,12-labdanodiol*, el proceso comprende los pasos de: a) disolver el compuesto (±) 13,14,15,16-*tetranor-8α,12-labdanodiol* en un disolvente orgánico; b) adicionar $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ para obtener (±)-ambrox; y c) remover el disolvente orgánico.