

## TÍTULO DE PATENTE No. 361536

**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 AGERATINA JOCOTEPECANA.

**Clasificación:** CIP: A61K36/28; A61Q13/00; C07D489/00; C11B9/00  
CPC: A61K36/28; A61K2236/35; A61Q13/00; C07D489/00; C11B9/0053

**Inventor(es):** ROSA ELVA NORMA DEL RÍO TORRES; MARIO ARMANDO GÓMEZ HURTADO; ANA IXCHEL PÉREZ GUTIÉRREZ; JANEIT BETZABE GONZÁLEZ CAMPOS

### SOLICITUD

**Número:** MX/a/2015/014945  
**Fecha de Presentación:** 23 de Octubre de 2015  
**Hora:** 16:11

**Vigencia:** Veinte años

**Fecha de Vencimiento:** 23 de octubre de 2035

**Fecha de Expedición:** 10 de diciembre de 2018

La patente de referencia se otorga con fundamento en los artículos 1º, 2ª fracción V, 6ª 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 6ª fracciones III y 7ª bis 2 de la Ley de la Propiedad Industrial (Diario Oficial de la Federación (D.O.F.) 27/06/1991, reformada el 02/08/1994, 25/10/1996, 26/12/1997, 17/05/1999, 26/01/2004, 16/06/2005, 25/01/2006, 06/05/2009, 06/01/2010, 18/06/2010, 28/06/2010, 27/11/2012, 09/04/2012, 01/05/2016 y 13/03/2018), artículos 1º, 3ª fracción V inciso a), 4º y 12ª fracciones I y III del Reglamento del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (D.O.F. 14/12/1999, reformado el 01/07/2002, 15/07/2004, 28/07/2004 y 7/09/2007); artículos 1º, 3º, 4º, 5ª fracción V inciso a), 10ª fracciones I y III y 30 del Estatuto Orgánico del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (D.O.F. 27/12/1999, reformado el 10/10/2000, 29/07/2004, 04/08/2004 y 13/09/2007), 1º, 3º y 5º inciso a) del Acuerdo que delega facultades en los Directores Generales Adjuntos, Coordinador, Directores Divisionales, Jefes de las Oficinas Regionales, Subdirectores Divisionales, Coordinadores Departamentales y otros subalternos del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial. (D.O.F. 15/12/1999, reformado el 04/02/2000, 29/07/2004, 04/08/2004 y 13/09/2007).

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; 3o 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.

### LA DIRECTORA DIVISIONAL DE PATENTES NAHANNY CANAL REYES



Cadena Original:  
NAHANNY MARISOL CANAL REYES|00001000000403252793|Servicio de Administración Tributaria|1695||MX/2019/10038|MX/a/2015/014945|Título de patente normal|1223|GAGV|Pág(s) 1|8z0NnAVSdoAs3VXCy1oymS7qkNM=

Sello Digital:  
ukR56AmfXJGTZHGyMfRoCsCESpmXeLicQL0xDLmOD6Z7CJPnVrpbS0ik+OITEoLvrFce46rjiHTq3yiXBnGARf15Tn68MngltQTGxvSNRLFQ8dU70uiNqarH7bgeoZiuU8TEVBMzIOJ/DNM3vwEdjSaZlct+h7sGjifXSBCUsS1PK4952eHmgUdN/t+0eaBWQGLIap5Vv0u90LB6SLrsjZDE1pkRjXiA9b1PvenRPAowLZIVINjo0OaVfsNtL4tOWkxXFgA5af2xG8zHebuAUd3nmAg1pRF1bHZoqWNFQGFwM1uuvF6AmGv+A4qtQH5GSzLqsjkTvPKfLUF82oMmEQ==



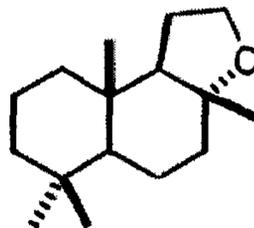
**CAMPO DE LA INVENCION**

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 (-)-ambrox a partir de *Ageratina jocotepecana*.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

10

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



15

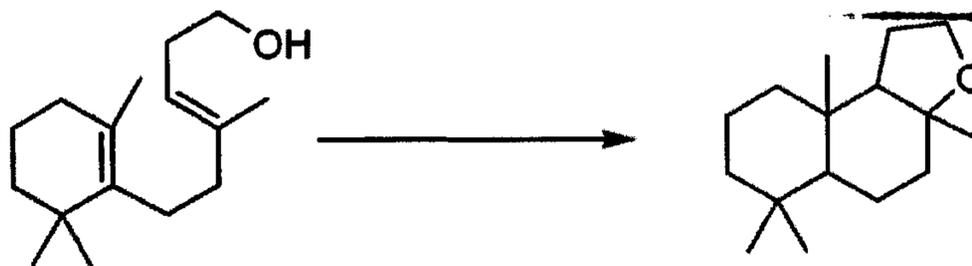
(-)-ambrox

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.

Es posible obtener ambrox de forma totalmente sintética a partir del ácido monociclohomofarnésico o derivados del mismo como el monociclohomofarnesol. De esta forma se sintetizan los productos Ambrox DL® de Firmenich (>50% (±)-ambrox y <50% diastereoisómeros) y Cetalox®. También existe el producto comercial Cetalox Laevo® (>99% (-)-ambrox) producido presumiblemente vía resolución óptica del intermediario (±)-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.

30

5



monociclohomofarnesol

(±)-ambrox

Otro procedimiento para la obtención de ambrox se describe en la patente Española  
 10 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  $\Delta^{12}$  del ácido comúnic  
 de manera considerablemente regioselectiva mediante ozonólisis reductora a baja temperatura, para  
 15 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.

Una síntesis más fue reportada por Rosana A. Giacomini y colaboradores, "Synthesis  
 20 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  
 25 camforsulfónico, y la reacción de Wittig utilizando bromuro de trimetilfosfonio y *n*-BuLi como base.  
 Dicho procedimiento también resulta complejo, tardado y costoso.

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  
 30 10 a 100% en peso, basado en el diol, de un óxido de aluminio ácido activo 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.

Asimismo, existen diversos métodos de síntesis que emplean esclareol como materia  
 35 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 $\alpha$* ,12-labdanodiol o norambreinólida.

5 Por ejemplo, de conformidad con la patente de Estados Unidos US5463089, el compuesto (-)-esclareol es sujeto a oxidación o reordenamiento catalizado con OsO<sub>4</sub> 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.

10 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 $\alpha$* ,12-labdanodiol, el cual es posteriormente ciclizado para producir el compuesto (-)-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.

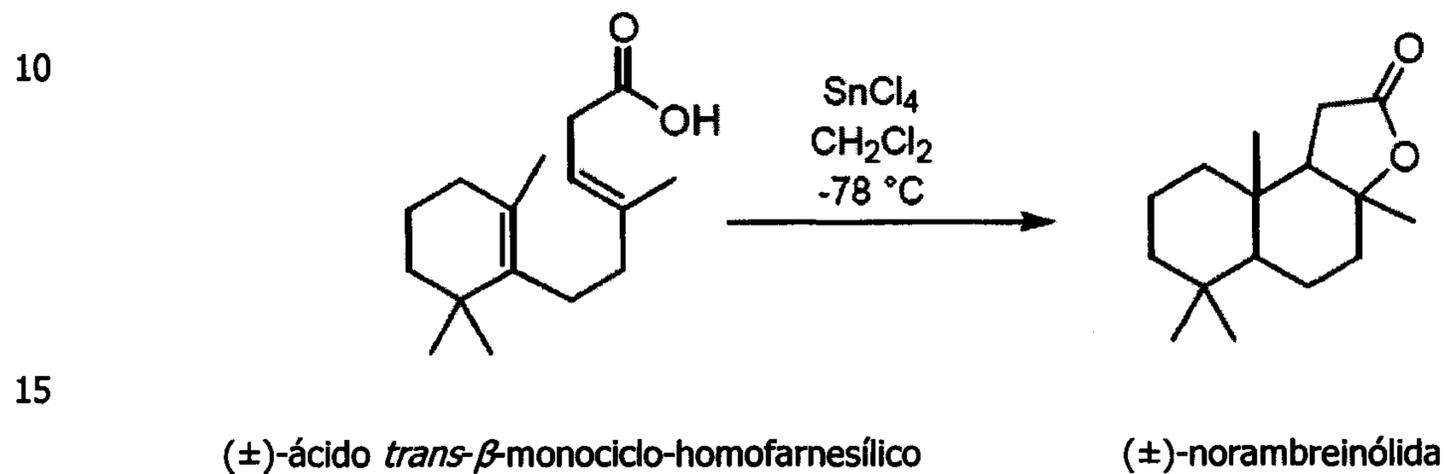
15 Alternativamente, como se describe en la solicitud de patente Española ES2044780A1, el compuesto (-)-esclareol puede ser sometido a un procedimiento de degradación del enlace C<sub>12</sub>-C<sub>13</sub>, mediante tratamiento con tetróxido de osmio-peryodato sódico a 45 °C, y la reducción con hidruro de aluminio y litio para proporcionar el compuesto 13,14,15,16-*tetranor-8 $\alpha$* ,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 $\alpha$* ,12-labdanodiol se  
20 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 $\alpha$* ,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 (+)-  
25 norambreinólida con hidruro de litio y aluminio (LiAlH<sub>4</sub>) o boranato de sodio o (NaBH<sub>4</sub>), 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  
30 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  
35 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 $\alpha$* ,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.

5                   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- $\beta$* -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 $\alpha$* ,12-labdanodiol para obtener el compuesto (-)-ambrox, algunos ya se mencionaron anteriormente, y otros se describen a continuación.



13,14,15,16-*tetranor-8 $\alpha$* ,12-labdanodiol

35 La patente EP204009 describe la ciclización del 13,14,15,16-*tetranor-8 $\alpha$* ,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-8 $\alpha$* ,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-8 $\alpha$* ,12-labdanodiol puede ser sintetizado a partir de compuestos conocidos como  $(\pm)$ -ácido *trans- $\beta$* -monociclo-homofarnesílico o sus ésteres y el  $(\pm)$ -ácido *trans- $\beta$* -monociclo-homofarnesílico a su vez puede ser sintetizado a partir de dihidro- $\beta$ -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-8 $\alpha$* ,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. Sibiertseva 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 ciclar el 13,14,15,16-*tetranor-8 $\alpha$* ,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 POCl<sub>3</sub> 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 trimetilclorosilano 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-8 $\alpha$* ,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 $\alpha$* ,12-labdanodiol se encuentra en la patente alemana DE3912318, la cual se lleva a cabo con partículas con 60-80% en peso de Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 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 jocosotepecana* por que comprende cantidades importantes de terpenos que se pueden ser de utilidad en distintas ramas de la industria. La planta *Ageratina jocosotepecana* 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 jocosotepecana*", *Journal of Natural Products*, 2014, 77, páginas 1005-1012, la planta *Ageratina jocosotepecana* 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 jocosotepecana* 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 jocosotepecana*, el cual resultó ser una fuente nueva para la síntesis de derivados del ambrox. Sin embargo, dicho documento no describe la estructura del tetranorlabdandiol, así como tampoco describe las condiciones para la obtención de dicho tetranorlabdandiol 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 jocosotepecana* contienen (-)-13,14,15,16-tetranor-8*a*,12-labdandiol, 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*a*,12-labdandiol a partir de *Ageratina jocosotepecana*.

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 esclareol. 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.

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, de manera sustentable y sin que se ponga en riesgo al Cachalote para su obtención. Asimismo, aun persiste la necesidad de obtener el compuesto 13,14,15,16-*tetranor-8 $\alpha$* ,12-labdanodiol de forma económica y amigable con el ambiente para su utilización en la síntesis de (-)-ambrox.

10

### **OBJETIVOS DE LA INVENCION**

Teniendo en cuenta los defectos del estado de la técnica, es un objeto de la presente invención proveer un proceso eficiente para la obtención de (-)-ambrox a partir de la planta *Ageratina jocotepecana* que involucre el mínimo de etapas de reacción posible, para disminuir costos, tiempos y contaminación ambiental.

Es otro objeto de la presente invención proveer un proceso para la obtención de un extracto concentrado orgánico de la planta *Ageratina jocotepecana*, el cual contiene el compuesto (-)-13,14,15,16-*tetranor-8 $\alpha$* ,12-labdanodiol, el cual es adecuado para la síntesis del compuesto (-)-ambrox.

Es todavía un objeto más de la presente invención proveer un método de purificación del compuesto (-)-13,14,15,16-*tetranor-8 $\alpha$* ,12-labdanodiol.

Es un objeto adicional de la presente invención proveer el compuesto (-)-13,14,15,16-*tetranor-8 $\alpha$* ,12-labdanodiol, el cual es obtenido del extracto orgánico concentrado de *Ageratina jocotepecana*, para su utilización en un proceso para la obtención de (-)-ambrox.

Es aún otro objeto adicional de la presente invención evitar el uso del Cachalote (*Physeter macrocephalus*) como fuente para la obtención del (-)-ambrox, contribuyendo así a su protección.

### **BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION**

30

La presente invención comprende un proceso de obtención del compuesto (-)-13,14,15,16-*tetranor-8 $\alpha$* ,12-labdanodiol a partir de la planta *Ageratina jocotepecana*, el cual es un compuesto valioso para la preparación del compuesto (-)-ambrox, en donde el proceso comprende las siguientes etapas: a) obtener un extracto orgánico concentrado del sistema de vástago de la planta *Ageratina jocotepecana* B.L. Turner; b) someter el extracto orgánico concentrado a

35

cromatografía en columna en gel de sílice con una fase móvil de hexano, acetato de etilo y mezclas de hexano:acetato de etilo, que incluya una mezcla entre 60:40 a 40:60 de hexano:acetato de etilo para eluir una fracción con el compuesto (-)-13,14,15,16-*tetranor-8 $\alpha$ ,12*-labdanodiol; c) separar las fracciones eluidas que contienen el compuesto (-)-13,14,15,16-*tetranor-8 $\alpha$ ,12*-labdanodiol; y d)

5 evaporar la mezcla de hexano:acetato de etilo en las fracciones separadas para obtener el compuesto (-)-13,14,15,16-*tetranor-8 $\alpha$ ,12*-labdanodiol.

Otro aspecto de la presente invención comprende un proceso de obtención del compuesto (-)-ambrox que comprende las etapas de: a) obtener el compuesto (-)-13,14,15,16-*tetranor-8 $\alpha$ ,12*-labdanodiol a partir de la planta *Ageratina jocotepecana* B.L. Turner de conformidad

10 con los principios de la presente invención antes descritos; y b) someter el compuesto (-)-13,14,15,16-*tetranor-8 $\alpha$ ,12*-labdanodiol a una etapa de ciclización para obtener el compuesto (-)-ambrox.

### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

15

La presente invención está relacionada con un proceso de obtención del compuesto (-)-13,14,15,16-*tetranor-8 $\alpha$ ,12*-labdanodiol a partir de la planta *Ageratina jocotepecana*, el cual es un compuesto valioso para la preparación del compuesto (-)-ambrox, en donde el proceso comprende los pasos de: a) obtener un extracto orgánico concentrado del sistema de vástago de

20 *Ageratina jocotepecana*; b) someter el extracto orgánico concentrado a cromatografía en columna para eluir una fracción con el compuesto (-)-13,14,15,16-*tetranor-8 $\alpha$ ,12*-labdanodiol; c) separar las fracciones eluidas que comprenden el compuesto (-)-13,14,15,16-*tetranor-8 $\alpha$ ,12*-labdanodiol; y d) evaporar el disolvente orgánico para obtener el compuesto (-)-13,14,15,16-*tetranor-8 $\alpha$ ,12*-labdanodiol.

25

En una modalidad preferida el extracto orgánico concentrado del sistema de vástago de *Ageratina jocotepecana*, se obtiene mediante un proceso que comprende los siguientes pasos: a) secar el sistema de vástago de la planta *Ageratina jocotepecana*, en donde el sistema de vástago de *Ageratina jocotepecana* comprende las partes aéreas de la planta, como son flores, hojas y/o tallos;

30 b) macerar o refluja el sistema de vástago de la planta *Ageratina jocotepecana* en un disolvente orgánico por un periodo de tiempo de 6 a 72 horas; c) filtrar el macerado o refluja de la etapa (b) para obtener un extracto orgánico de *Ageratina jocotepecana*; y d) evaporar el disolvente orgánico del extracto orgánico de *Ageratina jocotepecana* para obtener un extracto orgánico concentrado del sistema de vástago de *Ageratina jocotepecana*.

En una modalidad preferida el disolvente orgánico empleado para la obtención del

35 extracto orgánico concentrado del sistema de vástago de *Ageratina jocotepecana* de la etapa (a) se

selecciona del grupo que consiste de hexano, diclorometano, ~~acetato de etilo, cloroformo, metanol~~ y/o mezclas de los mismos.

En una modalidad preferida, el paso de cromatografía en columna se lleva a cabo en gel de sílice como fase estacionaria. En una modalidad más preferida, el paso de cromatografía  
 5 emplea una fase móvil que comprende hexano, acetato de etilo y mezclas de los mismos en diferentes proporciones y en un orden ascendente de polaridad.

En una modalidad preferida, se separan las fracciones eluidas que comprenden mezclas de hexano:acetato de etilo en una proporción de 60:40 a 40:60 (es decir, 3:2 a 2:3) de hexano:acetato de etilo, para eluir una fracción con el compuesto (-)-13,14,15,16-*tetranor-8 $\alpha$* ,12-  
 10 labdanodiol, preferiblemente en una proporción de hexano:acetato de etilo de 50:50 (es decir, 1:1).

En una modalidad todavía más preferida, la etapa de evaporación del disolvente orgánico para obtener al compuesto (-)-13,14,15,16-*tetranor-8 $\alpha$* ,12-labdanodiol se lleva a cabo a una temperatura entre 35 a 45 °C, más preferentemente a 40 °C, y presión reducida.

De acuerdo con los principios de la presente invención el compuesto (-)-  
 15 13,14,15,16-*tetranor-8 $\alpha$* ,12-labdanodiol se obtiene en forma sólida o semisólida, en donde la forma sólida puede comprender la forma cristalina o amorfa, y en donde la forma semisólida puede comprender un jarabe, una suspensión espesa o una pasta.

En otro aspecto de la presente invención, al proceso anteriormente descrito se le  
 20 adiciona el paso de someter el compuesto (-)-13,14,15,16-*tetranor-8 $\alpha$* ,12-labdanodiol a una etapa de ciclización para obtener un producto crudo del compuesto (-)-ambrox.

La etapa de ciclización comprende métodos conocidos para llevar a cabo la ciclización del compuesto (-)-13,14,15,16-*tetranor-8 $\alpha$* ,12-labdanodiol para obtener un producto  
 25 crudo que comprende el compuesto (-)-ambrox, dichos métodos comprenden disolver el compuesto (-)-13,14,15,16-*tetranor-8 $\alpha$* ,12-labdanodiol en un disolvente orgánico adecuado, adicionar un ácido y/o una base y/o un reactivo adecuado para llevar a cabo la ciclización. Preferiblemente, el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste de hexano, benceno, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, o mezclas de los mismos. El ácido se selecciona preferentemente de un ácido de Lewis o ácido *p*-toluensulfónico. La base se selecciona preferentemente de piridina o NaOH. Finalmente, el reactivo adecuado para llevar a cabo la ciclización se selecciona de POCl<sub>3</sub>, trimetilclorosilano, cloruro de tosilo,  
 30 entre otros compuestos capaces de ciclar un diol y más preferiblemente un labdanodiol.

En una modalidad preferida del proceso de la presente invención, el producto crudo del compuesto (-)-ambrox se somete a un procedimiento de purificación para obtener el compuesto (-)-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  
 35 mediante cromatografía en columna.

En una modalidad más preferida, el proceso de purificación comprende una columna de gel de sílice como fase estacionaria.

En una modalidad aún más preferida, el proceso de purificación emplea una fase móvil que comprende hexano, acetato de etilo y mezclas de los mismos en diferentes proporciones y en orden ascendente de polaridad.

En una modalidad todavía más preferida, se separa la fracción que comprende la polaridad de una mezcla de hexano:acetato de etilo de 4:1.

En una modalidad aún más preferida, la etapa de 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.

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.

## **EJEMPLOS**

### **EJEMPLO 1**

20

Para la obtención del extracto orgánico concentrado del sistema de vástago de la planta *Ageratina jocotepecana*, el sistema de vástago comprende las partes aéreas de la planta, como son: flores, hojas y/o tallos previamente separados y secados bajo sombra, durante 240 horas a una temperatura entre 10 °C y 28 °C, se pesan 320 g del sistema de vástago de la planta *Ageratina*  
25 *jocotepecana* (cantidad de planta), se adicionan 1500 mL de diclorometano, la mezcla se deja en maceración a 25 °C durante 72 horas, transcurrido este tiempo, se filtra el macerado para obtener el extracto orgánico, el cual se concentra en rotavapor a 40 °C y presión reducida.

### **EJEMPLO 2**

30

Para la obtención del extracto orgánico concentrado del sistema de vástago de la planta *Ageratina jocotepecana*, el sistema de vástago comprende las partes aéreas de la planta, como son: flores, hojas y/o tallos previamente separados y secados bajo sombra, durante 240 horas a una temperatura entre 10 °C y 28 °C, se pesan 450 g del sistema de vástago de la planta *Ageratina*  
35 *jocotepecana*, se adicionan 2000 mL de hexano, la mezcla se somete a reflujo durante 6,

transcurrido este tiempo, se filtra la mezcla para obtener el extracto orgánico, ~~el cual se concentra~~ en rotavapor a 40 °C y presión reducida.

### **EJEMPLO 3**

5

El extracto orgánico concentrado del ejemplo 1 o del ejemplo 2, se somete a un proceso de cromatografía en columna, el cual comprende una fase estacionaria de gel de sílice 70-230 mallas (Aldrich®), y se adiciona la fase móvil que comprende mezclas en gradiente de hexano-acetato de etilo con polaridad ascendente en cantidad suficiente para obtener alicuotas de 10 mL. Se separa la fracción eluida en la proporción de hexano:acetato de etilo 50:50 (es decir, 1:1), y dicha fracción se somete a evaporación mediante rotavapor a 40 °C y presión reducida para eliminar el disolvente orgánico para obtener el compuesto (-)-13,14,15,16-*tetranor-8 $\alpha$* ,12-labdanodiol en forma de cristales incoloros con punto de fusión entre 130-135 °C.

15

### **EJEMPLO 4**

Se pesan 320 g de tallos de *Ageratina jocosotepecana* secados a la sombra y a temperatura ambiente, los cuales se trituran y se someten a extracción por maceración con 2 L de hexano durante tres días, el macerado se filtra y el disolvente orgánico se evapora en rotavapor a 40 °C y presión reducida, con lo que se generan 20 g de extracto orgánico concentrado.

Se pesan 2 g de extracto orgánico concentrado que se someten a cromatografía en columna empleando una fase estacionaria de 15 g de gel de sílice 70-230 mallas (Aldrich®), una columna de cristal para cromatografía de 1.5 cm de diámetro y como fase móvil disolventes hexano y acetato de etilo destilados y mezclas de los mismos en diferentes proporciones en orden de polaridad ascendente para obtener fracciones de 10 mL cada una; se separan las fracciones con una polaridad de hexano-acetato de etilo 1:1, se evapora el disolvente orgánico en rotavapor a 40°C y presión reducida para obtener el compuesto 13,14,15,16-*tetranor-8 $\alpha$* ,12-labdanodiol en forma cristalina en una cantidad de 100 mg.

30

### **EJEMPLO 5**

Se pesan 0.1 g del compuesto (-)-13,14,15,16-*tetranor-8 $\alpha$* ,12-labdanodiol (0.42 mmol) en forma cristalina obtenido de conformidad con alguno de los ejemplos 3 o 4, se disuelve en 20 mL de benceno, se adicionan 40 mg de ácido *p*-toluensulfónico (0.23 mmol) para llevar a cabo la reacción de ciclización y obtener 0.078 g de un producto crudo del compuesto (-)-ambrox.

35

**EJEMPLO 6**

El producto crudo obtenido de conformidad con el ejemplo 5 se purifica mediante cromatografía en columna para obtener al compuesto (-)-ambrox en forma cristalina, libre de impurezas, 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 presenta un patrón de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) con las siguientes señales características:  $\delta$  ppm 3.92 (3H, m, H-12), 3.82 (1H, ddd,  $J = 8$  Hz, H-12'), 1.94 (1H, dt,  $J = 11.5, 3.2, 3.2$  Hz, H-7), 1.09 (3H, s, CH<sub>3</sub>-17), 0.87 (3H, s, CH<sub>3</sub>-18), 0.84 (3H, s, CH<sub>3</sub>-19), 0.83 (3H, s, CH<sub>3</sub>-20) y un valor de rotación específica de  $[\alpha]_D = -8.6$  ( $c=0.4$ , CHCl<sub>3</sub>).

De conformidad con lo anteriormente descrito, se podrá observar que el proceso de la presente invención ha sido desarrollado para obtener el compuesto (-)-13,14,15,16-tetranor-8 $\alpha$ ,12-labdanodiol a partir de la planta *Ageratina jocosotepecana*, el cual es un intermediario adecuado para la síntesis del compuesto (-)-ambrox; y será evidente para cualquier experto en la materia que las modalidades del proceso de obtención 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 obtención del compuesto (-)-13,14,15,16-*tetranor-8 $\alpha$* ,12-  
labdanodiol a partir de la planta *Ageratina jocotepecana*, el proceso caracterizado porque  
comprende los pasos de: a) obtener un extracto orgánico concentrado del sistema de vástago de  
*Ageratina jocotepecana*; b) someter el extracto orgánico concentrado a cromatografía en columna  
10   fracciones eluidas que comprenden el compuesto (-)-13,14,15,16-*tetranor-8 $\alpha$* ,12-  
labdanodiol; y d) evaporar el disolvente orgánico para obtener el compuesto (-)-13,14,15,16-*tetranor-8 $\alpha$* ,12-  
labdanodiol en forma de sólido.

                  2. El proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque  
el extracto orgánico concentrado del sistema de vástago de *Ageratina jocotepecana*, se obtiene  
15   mediante un proceso que comprende los siguientes pasos: a) secar el sistema de vástago de la  
planta *Ageratina jocotepecana*, en donde el sistema de vástago de *Ageratina jocotepecana*  
comprende las partes aéreas de la planta, como son flores, hojas y/o tallos; b) macerar o refluja  
el sistema de vástago de la planta *Ageratina jocotepecana* en un disolvente orgánico por un periodo de  
tiempo de 6 a 72 horas; c) filtrar el macerado o reflujo de la etapa (b) para obtener un extracto  
20   orgánico de *Ageratina jocotepecana*; y d) evaporar el disolvente del extracto orgánico de *Ageratina*  
*jocotepecana*.

                  3. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2,  
caracterizado además porque el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste de hexano,  
diclorometano, acetato de etilo, cloroformo, metanol y/o mezclas de los mismos.

25                   4. El proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque  
el paso de cromatografía en columna se lleva a cabo en gel de sílice como fase estacionaria.

                  5. El proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque  
el paso de cromatografía emplea una fase móvil que comprende hexano, acetato de etilo y mezclas  
de los mismos en diferentes proporciones y en un orden ascendente de polaridad.

30                   6. El proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque  
se separan las fracciones eluidas que comprenden mezclas de hexano:acetato de etilo en una  
proporción de 60:40 a 40:60 (es decir, 3:2 a 2:3) de hexano:acetato de etilo.

                  7. El proceso de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado además porque  
preferentemente se separan las fracciones eluidas que comprenden mezclas de hexano:acetato de  
35   etilo en una proporción de hexano:acetato de etilo de 50:50 (es decir, 1:1).

8. El proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque la etapa de evaporación del disolvente orgánico para obtener al compuesto (-)-13,14,15,16-*tetranor-8 $\alpha$* ,12-labdanodiol se lleva a cabo a una temperatura entre 35 a 45 °C y presión reducida.

5 9. El proceso de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado además porque la etapa de evaporación del disolvente orgánico para obtener al compuesto (-)-13,14,15,16-*tetranor-8 $\alpha$* ,12-labdanodiol se lleva a cabo a una temperatura de 40 °C y presión reducida.

10 10. El proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el compuesto (-)-13,14,15,16-*tetranor-8 $\alpha$* ,12-labdanodiol se obtiene en forma sólida o semisólida, en donde la forma sólida puede comprender la forma cristalina o amorfa, y en donde la forma semisólida puede comprender un jarabe, una suspensión espesa o una pasta.

15 11. Un proceso de obtención del compuesto (-)-ambrox a partir de la planta *Ageratina jocotepecana*, el proceso caracterizado porque comprende los pasos de: a) obtener un extracto orgánico concentrado del sistema de vástago de *Ageratina jocotepecana*; b) someter el extracto orgánico concentrado a cromatografía en columna para eluir una fracción con el compuesto (-)-13,14,15,16-*tetranor-8 $\alpha$* ,12-labdanodiol; c) separar las fracciones eluidas que comprenden el compuesto (-)-13,14,15,16-*tetranor-8 $\alpha$* ,12-labdanodiol; d) evaporar el disolvente orgánico para obtener el compuesto (-)-13,14,15,16-*tetranor-8 $\alpha$* ,12-labdanodiol en forma de sólido; y e) someter el compuesto (-)-13,14,15,16-*tetranor-8 $\alpha$* ,12-labdanodiol a una etapa de ciclización para obtener el compuesto (-)-ambrox.

20 12. El proceso de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado además porque la etapa de ciclización comprende a) disolver el compuesto (-)-13,14,15,16-*tetranor-8 $\alpha$* ,12-labdanodiol en un disolvente orgánico adecuado; b) adicionar un ácido y/o una base y/o un reactivo adecuado para llevar a cabo la ciclización.

25 13. El proceso de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado además porque el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste de hexano, benceno, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, o mezclas de los mismos.

14. El proceso de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado además porque el ácido se selecciona del grupo que consiste de un ácido de Lewis o ácido *p*-toluensulfónico.

30 15. El proceso de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado además porque la base se selecciona del grupo que consiste de piridina o NaOH.

16. El proceso de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado además porque el reactivo adecuado para llevar a cabo la ciclización se selecciona del grupo que consiste de POCl<sub>3</sub>, trimetilclorosilano, cloruro de tosilo u otros compuestos capaces de ciclizar un diol.

35 17. El proceso de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado además porque opcionalmente se lleva a cabo una etapa de purificación del compuesto (-)-ambrox.

18. El proceso de conformidad con la reivindicación 17, ~~caracterizado porque la~~  
etapa de purificación del compuesto (-)-ambrox se lleva a cabo mediante cromatografía en columna.

5 19. 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 mezclas de los mismos en  
diferentes proporciones y en orden ascendente de polaridad.

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

10 21. El proceso de conformidad con la reivindicación 20, 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.

22. El proceso de conformidad con la reivindicación 21, 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 obtención del compuesto (-)-13,14,15,16-*tetranor-8 $\alpha$* ,12-labdanodiol a partir de la planta *Ageratina jocotepecana*, el proceso comprende los pasos de: a) obtener un extracto orgánico concentrado del sistema de vástago de *Ageratina jocotepecana*; b) someter el extracto orgánico concentrado a cromatografía en columna para eluir una fracción con el compuesto (-)-13,14,15,16-*tetranor-8 $\alpha$* ,12-labdanodiol; c) separar las fracciones eluidas que comprenden el compuesto (-)-13,14,15,16-*tetranor-8 $\alpha$* ,12-labdanodiol; y d) evaporar el disolvente orgánico para obtener el compuesto (-)-13,14,15,16-*tetranor-8 $\alpha$* ,12-labdanodiol en forma de sólido.