



## 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; JANEITTE ZABE GONZÁLEZ CAMPOS

### SOLICITUD

<b>Número:</b>	<b>Fecha de Presentación:</b>	<b>Hora:</b>
MX/a/2015/014945	23 de Octubre de 2015	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 10/10/2003, 29/07/2004, 04/08/2004 y 12/09/2007), 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+h7sGjifXSBCUsS1PK4952eHm gUdN/t+0eaBWQGLIap5Vv0u90LB6SLrs|ZDE1pkRjXiA9b1PvenRPAowLZIVINjo0OaVFsNtL4tOWkxXFgA5af2xG8 zHebuAUd3nmAg1pRF1bHZoqWNFQGFwM1uuvF6AmGv+A4qtQH5GSZlqsjkTvPKfLUF82oMmEQ==



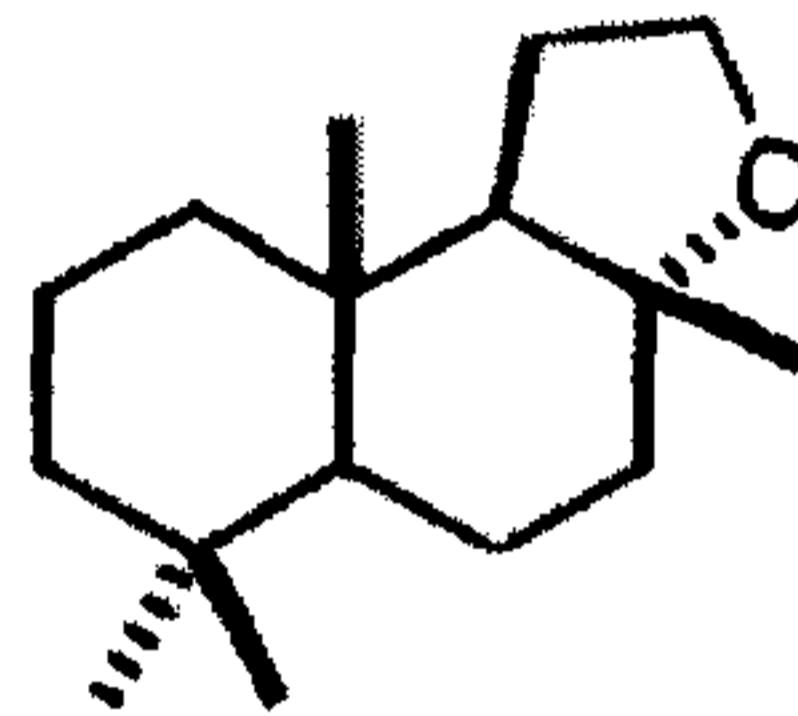
**CAMPO DE LA INVENCION**

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

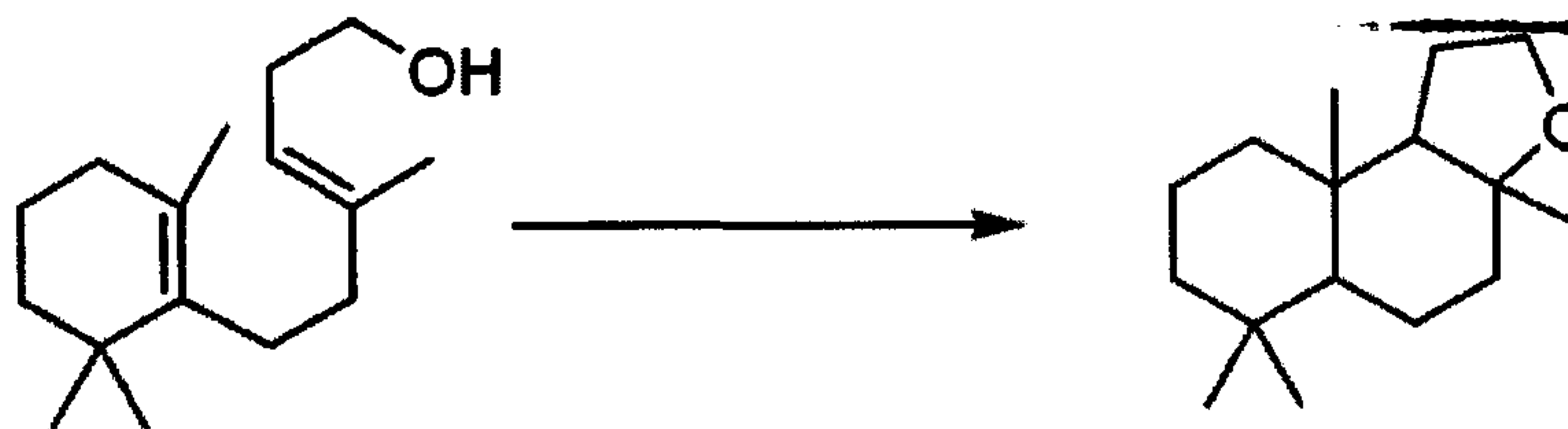
(-)-ambrox

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.

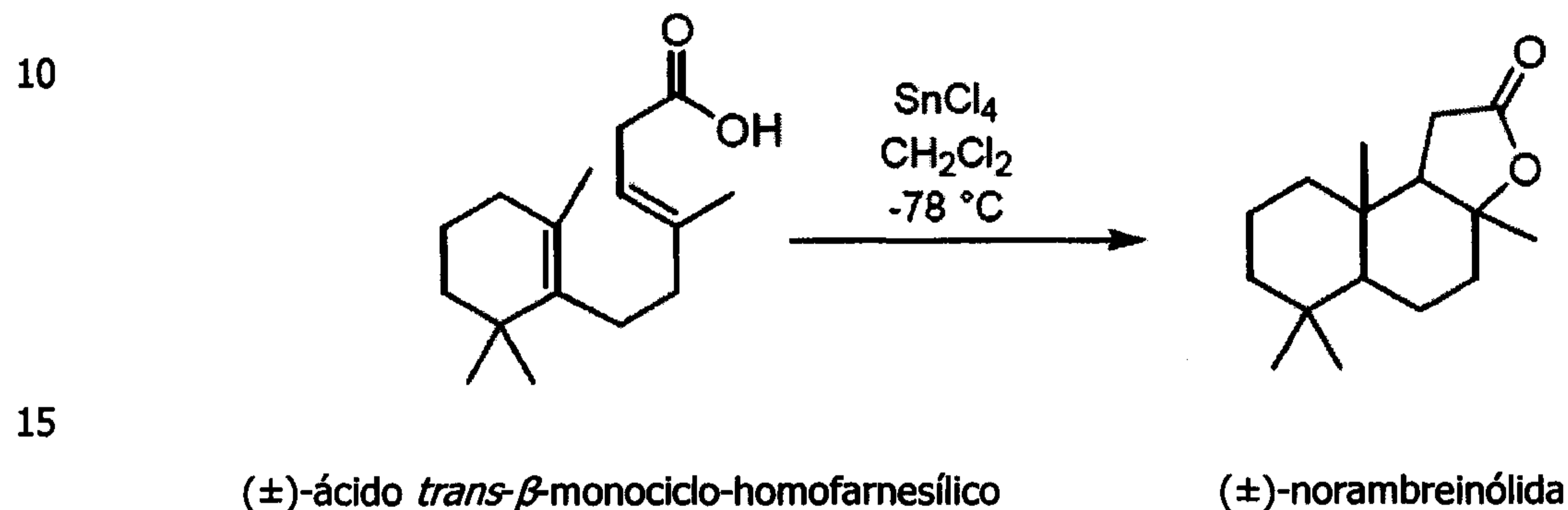
15 Alternativamente, como se describe en la solicitud de patente Española ES2044780A1, el compuesto (-)-esclareol puede ser sometido a un procedimiento de degradación del enlace C<sub>12</sub>-C<sub>13</sub>, mediante tratamiento con tetróxido de osmio-peryodato sódico a 45 °C, y la reducción con hidruro 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.