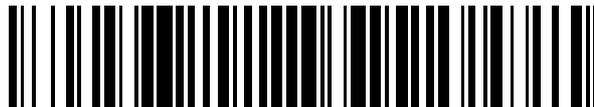


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 453 970**

51 Int. Cl.:

C07D 311/32 (2006.01)

C07B 57/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.11.2008 E 08854402 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2014 EP 2221300**

54 Título: **Procedimientos para la resolución de la mezcla de los isómeros ópticos, en especial el racemato de pinocembrina**

30 Prioridad:

08.11.2007 CN 200710177016

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

09.04.2014

73 Titular/es:

**CSPC ZHONGQI PHARMACEUTICAL
TECHNOLOGY (SHIJIAZHUANG) CO., LTD.
(50.0%)**

**No. 226, Huanghe Street, Shijiazhuang
Hebei 050035, CN y**

**INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE
ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES (50.0%)**

72 Inventor/es:

WU, SONG;

DU, GUANHUA;

YUAN, YUE;

YANG, QINGYUN;

GAO, MEI;

QI, YAN;

TONG, YUANFENG y

WANG, YUEHUA

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 453 970 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimientos para la resolución de la mezcla de los isómeros ópticos, en especial el racemato de pinocembrina

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere al campo farmacéutico. Específicamente, la presente invención se refiere a un procedimiento para la resolución de una mezcla de isómeros ópticos de pinocembrina, en especial un racemato de pinocembrina, en enantiómeros con una única configuración.

Técnica anterior

- 10 La pinocembrina tiene el nombre químico de 2,3-dihidro-5,7-dihidroxi-2-fenil-4H-1-benzopirano-4-ona. La pinocembrina es un compuesto de flavanona que tiene un centro quiral en su estructura química. La pinocembrina natural tiene una estructura estérica de configuración S y una rotación específica $[\alpha]_D^{15}$ de -45,3 (c, 0,9, acetona como disolvente). La pinocembrina se puede separar del propóleo así como de plantas tales como *Pinus cembra*, *Eucalyptus sieberi*, *Alnus sieboldiana* en un nivel relativamente bajo. En consecuencia, se ha estudiado en la técnica la síntesis completa de la misma y se puede preparar pinocembrina en forma de racemato a gran escala (DUAN Yabo, et al., *Chinese Journal of Medicinal Chemistry*, 16(6): 342-346, 2006).

- 15 La pinocembrina tiene un carbono quiral en su molécula y, por tanto, tiene un par de enantiómeros, es decir, (R)-pinocembrina y (S)-pinocembrina. La pinocembrina natural es (S)-pinocembrina, pero su contenido en plantas es muy bajo y, por tanto, no se puede obtener a gran escala, por otra parte aún no se dispone de estudios sobre las actividades biológicas de la (R)-pinocembrina. Además, la pinocembrina no tiene un grupo básico o ácido de formación de sal en su estructura, de modo que no se puede realizar la resolución óptica de la pinocembrina por un procedimiento convencional de formación de sales diastereómeras. En la actualidad, ninguno de los demás procedimientos tales como cristalización, procedimientos mecánicos o adsorción selectiva, resulta adecuado para la resolución.

Lepri L. et al., *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies* 22:1 (1999), páginas 105-118, describe la resolución quiral de flavanonas racémicas (incluyendo pinocembrina) usando BSA.

- 25 Por lo tanto, existe la necesidad de obtener un procedimiento para la resolución de la pinocembrina racémica para obtener un enantiómero de pinocembrina con una única configuración individual.

Contenido de la invención

- 30 Se ha descubierto sorprendentemente por los inventores que una mezcla de isómeros ópticos de pinocembrina, en particular un racemato de pinocembrina, se puede resolver eficazmente usando una amina primaria quiral como agente de resolución.

- 35 La presente invención proporciona un procedimiento para la resolución de una mezcla de isómeros ópticos de pinocembrina, en particular un racemato de pinocembrina, que comprende realizar la resolución usando una amina primaria quiral como agente de resolución. El procedimiento comprende las siguientes etapas: (1) convertir una mezcla de isómeros ópticos de pinocembrina, en particular un racemato de pinocembrina, en una mezcla de derivados diastereoisómeros usando una amina primaria quiral; (2) separar y desderivatizar el par de diastereoisómeros utilizando sus diferentes propiedades físicas para obtener (R)-(+)-pinocembrina y (S)-(-)-pinocembrina con actividad óptica. Opcionalmente, desderivatizar los diastereoisómeros separados y purificados comprende la hidrólisis, reducción y purificación opcional de los mismos para obtener los enantiómeros individuales de la pinocembrina.

- 40 También se divulga la (R)-pinocembrina obtenible a partir de pinocembrina racémica por el procedimiento de resolución de acuerdo con la presente invención.

Modelos específicos para llevar a cabo la invención

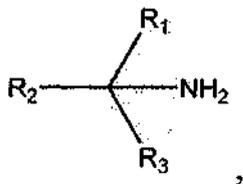
- 45 En un modo de realización, la presente invención proporciona un procedimiento para la resolución de una mezcla de isómeros ópticos de pinocembrina, en particular un racemato de pinocembrina, que comprende las siguientes etapas: (1) derivatizar la mezcla de isómeros ópticos de pinocembrina que se van a separar para formar una mezcla de derivados diastereoisómeros usando una amina primaria quiral en un disolvente orgánico; (2) separar los derivados diastereoisómeros y desderivatizar los isómeros separados para obtener (R)-(+)-pinocembrina y (S)-(-)-pinocembrina con actividad óptica.

- 50 La presente invención es adecuada para varias mezclas de isómeros ópticos de pinocembrina que se necesitan resolver en (R)-pinocembrina y (S)-pinocembrina, en las que (R)-pinocembrina y (S)-pinocembrina existen en cualquier proporción. En un modo de realización, la mezcla de isómeros ópticos de pinocembrina es una pinocembrina racémica.

La pinocembrina se puede derivatizar directamente usando una amina primaria quiral para lograr la resolución sin ningún pretratamiento. En la presente invención, se protege el grupo hidroxilo-fenol de la pinocembrina con un grupo protector antes de la derivatización usando la amina primaria quiral, y se retira el grupo protector después de la reacción de derivatización o de la resolución de los isómeros en forma R y forma S.

- 5 Por lo tanto, se protege el grupo hidroxilo-fenol de la pinocembrina que se va a resolver. El grupo protector puede ser bencilo, metilo, acetilo o metoximetilo, así como otros grupos adecuados para proteger un grupo hidroxilo-fenol conocidos por los expertos en la técnica. Al igual que para estos grupos protectores y procedimientos para la protección y desprotección, se puede hacer referencia, por ejemplo, a Greene Woods, *Protective Groups in Organic*
- 10 *Synthesis*, Publishing House of East China University of Science and Technology, Shanghai, 2004. En un modo de realización, el grupo protector es un agente de bencilación. Preferiblemente, el agente de bencilación es cloruro de bencilo o bromuro de bencilo. Más preferiblemente, el agente de bencilación es cloruro de bencilo. La reacción para la protección del grupo hidroxilo-fenol de la pinocembrina se puede realizar a cualquier temperatura adecuada. Preferiblemente, la temperatura de reacción es de 0 °C a 150 °C, y más preferiblemente de 60 °C a 80 °C. Opcionalmente, la reacción de protección se realiza en presencia de una base. La base se puede seleccionar de
- 15 carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, yoduro de potasio (véase también la protección del grupo hidroxilo-fenol en el ejemplo 1), y carbonato de amonio. La cantidad de la base se puede determinar fácilmente por los expertos en la técnica de acuerdo con medios técnicos convencionales.

El término "amina primaria quiral" usado en la presente invención se refiere a una amina levo o dextro primaria con actividad óptica, caracterizada con uno o más centros quirales en su molécula. La fórmula estructural representativa es como sigue:



en la que,

R₁ se selecciona de -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂ y -CH₂OH;

- 25 R₂ se selecciona de fenilo, bencilo, así como fenilo y bencilo con un sustituyente en el anillo aromático del mismo, -CH₂OH, -CH(OH)CH₃, -CH(OH)C₂H₅ y phCH(OH)-, en el que el sustituyente se selecciona de -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -(CH₂)₃CH₃, -CH(CH₃)₂, -NO₂, -CF₃, -F, -Cl, -I, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅, -COOCH₃, -COOC₂H₅, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHC₂H₅, -CON(CH₃)₂ y -CONHCH(CH₃)₂;

R₃ tiene la misma definición que la de R₁ y R₂ con la condición de que R₃ no tenga la misma estructura que tiene R₁ o R₂ al mismo tiempo.

- 30 La amina primaria quiral preferiblemente se selecciona del grupo que consiste en 1-(fenil)etilamina, 1-(fenil)propilamina, 2-(fenil)propilamina, 2-amino-1-(fenil)-1,3-propanodiol, 2-amino-1-(4-clorofenil)-1,3-propanodiol y 2-amino-1-(4-nitrofenil)-1,3-propanodiol.

Entre las aminas primarias quirales anteriores, es preferible la D- o L-α-feniletilamina.

- 35 El grupo carbonilo de la pinocembrina se puede derivatizar usando las aminas primarias quirales anteriores para formar derivados de isómeros ópticos de pinocembrina con al menos dos centros quirales. Las aminas primarias quirales están comercialmente disponibles o se pueden obtener por síntesis usando varios procedimientos conocidos en la técnica.

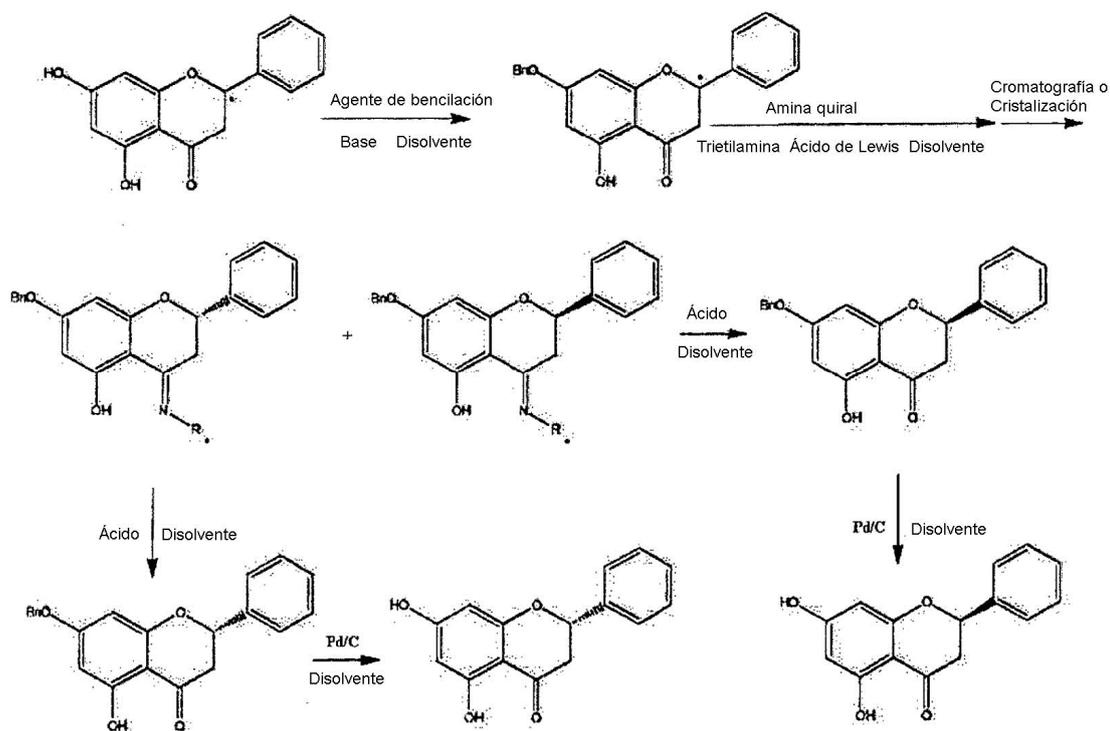
Preferiblemente, las aminas primarias quirales usadas en la presente invención son ópticamente puras.

- 40 En el procedimiento de resolución de la presente invención, la amina primaria quiral se puede usar en cualquier proporción adecuada con respecto a la mezcla de pinocembrina, en especial racemato de pinocembrina, que se va a resolver. Preferiblemente, la proporción molar de la amina primaria quiral con respecto a la mezcla de pinocembrina que se va a separar es de 10:1 a 1:1, más preferiblemente 1:1.

- 45 La reacción de derivatización de la mezcla de isómeros ópticos de pinocembrina con amina primaria quiral de acuerdo con la presente invención se puede realizar en cualquier disolvente orgánico adecuado. El disolvente orgánico se puede seleccionar del grupo que consiste en metanol, etanol, alcohol isopropílico, acetato de etilo, acetona, diclorometano, cloroformo, éter de petróleo, éter etílico, benceno, tolueno, DMF, THF y cualquier combinación de los mismos.

En la presente invención, la reacción de derivatización de una mezcla de isómeros ópticos de pinocembrina con la amina primaria quiral se puede realizar de otro modo con la catálisis de un ácido, preferiblemente un ácido de Lewis. El

- ácido de Lewis preferiblemente es TiCl_4 o $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ o una combinación de los mismos. En la reacción de derivatización, el ácido de Lewis se puede usar en cualquier proporción adecuada con respecto a la mezcla de los isómeros ópticos de pinocembrina. Preferiblemente, la proporción molar de los mismos es de 5:1 a 0,1:1, preferiblemente 0,5:1. Los expertos en la técnica están familiarizados con los tipos de disolventes que se pueden usar en la reacción de derivatización.
- 5
- En un modo de realización preferible de la presente invención, cuando se lleva a cabo la reacción de la etapa (1), se añaden en orden una pinocembrina racémica protegida con un grupo bencilo, una amina primaria quiral y trietilamina así como TiCl_4 . La reacción se puede llevar a cabo a 0 °C y a continuación a temperatura ambiente con agitación.
- 10
- Después del final de la reacción de derivatización, opcionalmente se filtra el reactivo con Celite y se lava suficientemente la torta del filtro.
- Una vez que la reacción de derivatización ha terminado, el producto de la reacción de derivatización se puede separar y purificar por medio de varios procedimientos adecuados. Dichos procedimientos pueden ser cromatografía, cristalización o extracción. En un modo de realización preferible, se separa el producto de la reacción de derivación por medio de cromatografía, en especial cromatografía en columna. La cromatografía puede separar los derivados diastereómeros de pinocembrina utilizando su diferente polaridad para obtener un isómero individual menos polar y un isómero individual más polar.
- 15
- Además, los derivados de isómeros ópticos de pinocembrina obtenidos en la etapa (2) se desderivatizan usando un procedimiento adecuado.
- En un modo de realización, se puede lograr la desderivatización por reacción de hidrolización. La reacción de hidrolización se puede realizar en un disolvente orgánico. El disolvente orgánico se puede seleccionar del grupo que consiste en metanol, etanol, alcohol isopropílico, acetato de etilo, acetona, diclorometano, cloroformo, éter de petróleo, éter etílico, benceno, tolueno, DMF, THF y cualquier combinación de los mismos. La reacción de hidrolización también se puede realizar en presencia de un ácido. El ácido se puede seleccionar de un ácido inorgánico tal como HCl, HNO_3 , H_2SO_4 , H_3PO_4 , HOAc o cualquier combinación de los mismos, o un ácido orgánico tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propanoico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido cloroacético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético o cualquier combinación de los mismos. Estos ácidos pueden tener cualquier concentración adecuada, por ejemplo, una concentración de un 1 % a un 20 %, de un 5 % a un 15 %, o de un 7 % a un 13 %. Preferiblemente, el ácido es una solución acuosa de HCl de una concentración de un 10 % en el sistema de hidrolización.
- 20
- 25
- 30
- La mezcla de isómeros ópticos de pinocembrina que se va a resolver se protege antes de la resolución, los isómeros ópticos de pinocembrina protegidos anteriormente se pueden desproteger después de que la desderivatización haya finalizado. Como se describe anteriormente, los expertos en la técnica conocen bien el procedimiento de desprotección del grupo hidroxilo fenólico protegido, que se puede llevar a cabo, por ejemplo, comprendiendo una reacción de reducción. En un modo de realización, la reacción de reducción se lleva a cabo por una reacción de hidrogenación para lograr la desprotección del grupo hidroxilo fenólico. La reacción de hidrogenación se puede llevar a cabo usando Pd/C como catalizador.
- 35
- Preferiblemente, la proporción molar de Pd/C con respecto a la pinocembrina protegida está en el intervalo de 0,1:1 a 5:1, más preferiblemente 0,8:1.
- 40
- Después de que la mezcla de isómeros ópticos de pinocembrina se someta a la resolución, la anterior desderivatización y la desprotección, opcionalmente se puede purificar el producto, si se desea. El procedimiento para la purificación es similar al de separación y purificación del producto de la reacción de derivatización de la etapa (1), incluyendo, por ejemplo, cromatografía en columna o recristalización.
- De acuerdo con un modo de realización preferido de la presente invención, el esquema de reacción del mismo se demuestra como sigue:



Los disolventes para las reacciones, los eluyentes para la cromatografía en columna y los disolventes para la solidificación y recristalización usados en la presente invención se pueden seleccionar del grupo que consiste en metanol, etanol, alcohol isopropílico, acetato de etilo, acetona, diclorometano, cloroformo, éter de petróleo, éter etílico, benceno, tolueno, DMF, THF, sus soluciones acuosas con varias concentraciones, y cualquier combinación de los mismos. De estos, preferiblemente, el disolvente para la reacción de protección del grupo hidroxilo fenólico es acetona; preferiblemente, el disolvente para la recristalización es éter de petróleo, acetato de etilo o una combinación de los mismos; preferiblemente, el disolvente para la reacción de derivación de la etapa (1) es tolueno; preferiblemente, el eluyente para la separación del producto de la reacción de derivatización de la etapa (1) es éter de petróleo, acetato de etilo o una combinación de los mismos; preferiblemente, el disolvente para la reacción de hidrólisis de la etapa (2) es etanol, acetato de etilo y una combinación de los mismos, y preferiblemente, el de la reacción de recristalización es acetato de etilo, etanol o una combinación de los mismos; preferiblemente, el disolvente para la reacción de reducción de la etapa (2) es DMF; y preferiblemente, el disolvente para la recristalización del producto de reducción de la etapa (2) es etanol o una solución acuosa del mismo.

El procedimiento como se proporciona por la presente invención para la resolución de una mezcla de isómeros ópticos de pinocembrina, en particular un racemato de pinocembrina, es económico y sencillo, el producto tiene una pureza alta y un mejor rendimiento, de modo que el procedimiento se puede usar para obtener enantiómeros de pinocembrina con una única configuración a gran escala y puede impulsar estudios adicionales y el desarrollo de isómeros ópticos de pinocembrina.

Adicionalmente, se puede obtener una (R)-(+)-pinocembrina por el procedimiento de resolución de acuerdo con la presente invención.

Los siguientes ejemplos son útiles para entender la presente invención, pero no están destinados a limitar el alcance de la invención.

El valor de e.e. (exceso de enantiómero) de pinocembrina en una única configuración se mide por cromatografía líquida de alta resolución en los ejemplos, en los que los parámetros específicos son como sigue:

cromatografía líquida de alta resolución de tipo LC-10Avp de Shimadzu; sistema de datos de cromatografía CLASS-VP; columna AD-RH de Chiralcel, 5 μ m, 150 mm x 4,6 mm ID; fase móvil: metanol; caudal: 0,5 ml/min; temperatura de la columna: 20 $^{\circ}$ C; longitud de onda de detección: a 290 nm.

Ejemplos**Ejemplo 1: Protección del grupo hidroxilo fenólico de pinocembrina**

5 A 100 ml de acetona, se le añadieron 8,53 g (33 mmol) de un polvo de pinocembrina racémica (obtenido de acuerdo con el procedimiento de DUAN Yabo et al, *Chinese Journal of Medicinal Chemistry*, 16(6):342-346, 2006), se agitó y se disolvió, a continuación se le añadieron 5 g (36 mmol) de K_2CO_3 en polvo y 0,31 g (1,88 mmol) de KI, se agitó durante 5 minutos. Se añadieron 5 ml (43 mmol) de cloruro de bencilo, se calentó con un baño de aceite a reflujo y se monitorizó por TLC hasta la finalización de la reacción (aproximadamente 4 h). A continuación, se detuvo el calentamiento, se enfrió hasta temperatura ambiente, se retiraron las sales inorgánicas por filtración a presión reducida, se lavó la torta del filtro completamente con acetona, a continuación, se recogió el filtrado, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice común para dar un producto de aceite amarillo pálido, que se solidificó con éter de petróleo para dar un sólido de pinocembrina racémica protegida con bencilo (10,26 g, rendimiento del 89,0 %).

Ejemplo 2: Reacción de derivatización y resolución

15 A 100 ml de tolueno, se le añadieron 19,7 g (57 mmol) de la pinocembrina racémica protegida con bencilo, se agitó y a continuación se enfrió hasta 0 °C con un baño de aceite. Se disolvieron 15 ml (109 mmol) de trietilamina y 7,3 ml (57 mmol) de L- α -metilbencilamina en 20 ml de tolueno, y se añadió la solución de la mezcla obtenida al líquido de reacción anterior, y se agitó durante 5 minutos. Se disolvieron 3,25 ml (29 mmol) de $TiCl_4$ en 10 ml de tolueno, y se añadió gota a gota la solución de la mezcla obtenida al líquido de reacción. Después de 10 minutos de agitación, se retiró el baño de hielo, y se continuó con la agitación a temperatura ambiente. Se sometió la reacción a un tratamiento de desecación, es decir, se secaron todos los instrumentos y reactivos y se usó una protección de N_2 durante la reacción. Se monitorizó la reacción por TLC hasta su terminación (aproximadamente 48 h). Detenida la agitación, se filtró la mezcla de reacción a través de un embudo lleno con suficiente Celite, se lavó la torta del filtro completamente con acetato de etilo, se recogió el filtrado, se concentró y se purificó por una cromatografía en columna de gel de sílice común para dar un producto de aceite amarillo menos polar de 6,7 g y un producto de aceite amarillo más polar de 7,5 g (el rendimiento total fue aproximadamente de un 55,5 %).

Ejemplo 3: Desderivatización del producto de resolución

30 Se disolvieron 7,5 g del producto de aceite amarillo más polar obtenido en el ejemplo 2 en 70 ml de un disolvente de mezcla de acetato de etilo y etanol en una proporción de 5:2 (V:V), se agitó y se calentó a reflujo con un baño de aceite, y se añadieron 20 ml de HCl acuoso al 10 % en cuatro lotes (cada uno de 5 ml) con un intervalo de tiempo de 0,5 h para cada lote. Se monitorizó la reacción por TLC hasta su terminación (aproximadamente 2,5 h). A continuación, se detuvo el calentamiento, se enfrió hasta temperatura ambiente, se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo y agua. Se recogió la fase orgánica, se concentró y se recristalizó con etanol al 95 % para dar un sólido blanco de pinocembrina protegida con bencilo en configuración S (4,4 g) con rotación específica de $[\alpha]_D^{20} = -30,78^\circ$ ($c = 0,510$, acetona).

Ejemplo 4: Desderivatización del producto de resolución

40 Se disolvieron 6,7 g del producto de aceite amarillo menos polar obtenido en el ejemplo 2 en 70 ml de una solución de mezcla de acetato de etilo y etanol en una proporción de 5:2 (V:V), se agitó y se calentó a reflujo con un baño de aceite, y se añadieron 20 ml de HCl acuoso al 10 % en cuatro lotes (cada uno de 5 ml) con un intervalo de tiempo de 0,5 h para cada lote. Se monitorizó la reacción por TLC hasta su terminación (aproximadamente 2,5 h). A continuación, se detuvo el calentamiento, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo y agua. Se recogió la fase orgánica, se concentró y se recristalizó con etanol al 95 % para dar un sólido blanco de pinocembrina protegida con bencilo en configuración R (4, 8 g) con rotación específica de $[\alpha]_D^{20} = +30,88^\circ$ ($c = 0,510$, acetona).

Ejemplo 5: Desprotección del producto de desderivatización

45 Se disolvieron 4,4 g de la pinocembrina protegida con bencilo en configuración R obtenida en el ejemplo 3 en 100 ml de DMF, se añadieron 20 ml de HCl acuoso al 10 % y 3,5 g de Pd-C al 10 % con un contenido en agua de un 62,9 %, y a continuación se realizó una hidrogenación a presión normal. Se monitorizó la reacción por TLC hasta su terminación (aproximadamente 5 h). A continuación, se detuvo la agitación, se filtró la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo y agua. Se recogió la fase orgánica, se evaporó para retirar el disolvente, y se recristalizó con etanol al 95 % para dar un sólido blanco (S)-pinocembrina (3,0 g, rendimiento del 92 %) con rotación específica de $[\alpha]_D^{20} = -45,63^\circ$ ($c = 0,515$, metanol), y e.e % > 99,3 %.

Ejemplo 6: Desprotección del producto de desderivatización

55 Se disolvieron 4,8 g de la pinocembrina protegida con bencilo en configuración R obtenida en el ejemplo 4 en 100 ml de DMF, se añadieron 20 ml de HCl acuoso al 10 % y 3,5 g de Pd-C al 10 % con un contenido en agua de un 62,9 %, y a continuación se realizó una hidrogenación a presión normal. Se monitorizó la reacción por TLC hasta su terminación (aproximadamente 5 h). A continuación, se detuvo la agitación, se filtró la mezcla de reacción y se extrajo con acetato

de etilo y agua. Se recogió la fase orgánica, se evaporó para retirar el disolvente, y se recristalizó con etanol al 95 % para dar un sólido blanco (R)-pinocembrina (3,1 g, rendimiento del 90 %) con rotación específica de $[\alpha]_D^{20} = +45,83^\circ$ (c = 0,515, metanol), y e.e % > 99,3 %.

5 Por medio del procedimiento de la presente invención, se obtuvieron (S)-(-)-pinocembrina con rotación específica de $[\alpha]_D^{20} < -45,63^\circ$ (c = 0,515, metanol) y (R)-(+)-pinocembrina con rotación específica de $[\alpha]_D^{20} > +45,83^\circ$ (c = 0,515, metanol). La medida por HPLC quiral indicó que ambos isómeros ópticos tenían una pureza óptica de un 99,3 % o más.

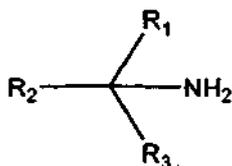
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la resolución de una mezcla de isómeros ópticos de pinocembrina, en particular un racemato de pinocembrina, comprendiendo dicho procedimiento las siguientes etapas:

5 (1) llevar a cabo una reacción de derivatización de una mezcla de isómeros ópticos de pinocembrina, que se ha sometido a una protección del grupo hidroxilo fenólico, con una amina primaria quiral para proporcionar una mezcla de diastereoisómeros, y llevar a cabo una separación de la mezcla de diastereoisómeros y opcionalmente llevar a cabo una purificación; y

(2) desderivatizar los diastereoisómeros separados, y llevar a cabo una desprotección, y opcionalmente llevar a cabo una purificación, para obtener (R)-(+)-pinocembrina y/o (S)-(-)-pinocembrina,

10 en el que dicha amina primaria quiral está representada por la siguiente fórmula general:



amina primaria quiral

en la que,

R₁ se selecciona de -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂ o -CH₂OH;

15 R₂ se selecciona de fenilo, bencilo, o fenilo o bencilo con un sustituyente en un anillo aromático del mismo, -CH₂OH-CH(OH)CH₃, -CH(OH)C₂H₅, phCH(OH)- en el que el sustituyente se selecciona de -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -(CH₂)₃CH₃, -CH(CH₃)₂, -NO₂, -CF₃, -F, -Cl, -I, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅, -COOCH₃, -COOC₂H₅, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHC₂H₅, -CON(CH₃)₂ o -CONHCH(CH₃)₂;

20 R₃ tiene la misma definición que la de R₁ y R₂ con la condición de que R₃ no tenga la misma estructura que tiene R₁ o R₂ al mismo tiempo.

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el grupo protector es bencilo, metilo, acetilo, metoximetilo, en particular, la protección del grupo hidroxilo fenólico se lleva a cabo usando cloruro de bencilo o bromuro de bencilo.

25 3. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que la reacción de derivatización se lleva a cabo bajo la catálisis de un ácido de Lewis.

4. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la proporción molar de la amina primaria quiral con respecto a la mezcla de isómeros ópticos de pinocembrina está en el intervalo de 10:1 a 1:1, preferiblemente 1:1.

30 5. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la amina primaria quiral es D- o L- α -fenetilamina.

6. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la separación o purificación de la etapa (1) es cristalización, extracción o cromatografía, en especial cromatografía en columna.

35 7. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la etapa (2) se lleva a cabo por medio de hidrolización de los diastereoisómeros, en especial en presencia de un ácido, en el que, preferiblemente, el ácido es un ácido inorgánico tal como HCl, HNO₃, H₂SO₄, H₃PO₄, HOAc o una combinación de los mismos, en especial, preferiblemente, una solución acuosa de HCl que tiene una concentración de un 10 % en el sistema de hidrolización.

40 8. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la desprotección de los diastereoisómeros desderivatizados se lleva a cabo por medio de una reacción de reducción, preferiblemente por medio de una reacción de hidrogenación usando Pd/C como catalizador.

9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el ácido de Lewis se selecciona de TiCl₄ o Ti(OEt)₄ o una mezcla de los mismos, y la proporción molar del ácido de Lewis con respecto a la mezcla de isómeros ópticos de pinocembrina está preferiblemente en el intervalo de 5:1 a 0,1:1, más preferiblemente 0,5:1.

10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la proporción molar de Pd/C con respecto a la mezcla de diastereoisómeros de pinocembrina está en el intervalo de 0,1:1 a 5:1, preferiblemente 0,8:1.