

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 507 615**

51 Int. Cl.:

**C07C 37/055** (2006.01)  
**C07C 37/62** (2006.01)  
**C07C 39/21** (2006.01)  
**C07C 41/48** (2006.01)  
**C07C 41/52** (2006.01)  
**C07C 43/313** (2006.01)  
**C07C 43/30** (2006.01)  
**A61K 31/05** (2006.01)  
**A61P 31/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.02.2010 E 10705965 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.07.2014 EP 2539310**

54 Título: **Síntesis de magnolol y sus compuestos análogos**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**15.10.2014**

73 Titular/es:

**COLGATE-PALMOLIVE COMPANY (50.0%)**  
**300 Park Avenue**  
**New York, NY 10022, US y**  
**INDIAN INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY**  
**(50.0%)**

72 Inventor/es:

**REDDY, BASI V. SUBBA;**  
**YADAV, JHILLU S. y**  
**SUBRAMANYAM, RAVI**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 507 615 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

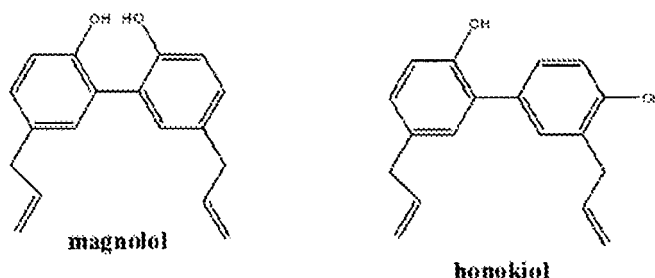
Síntesis de magnolol y sus compuestos análogos

Campo de la invención

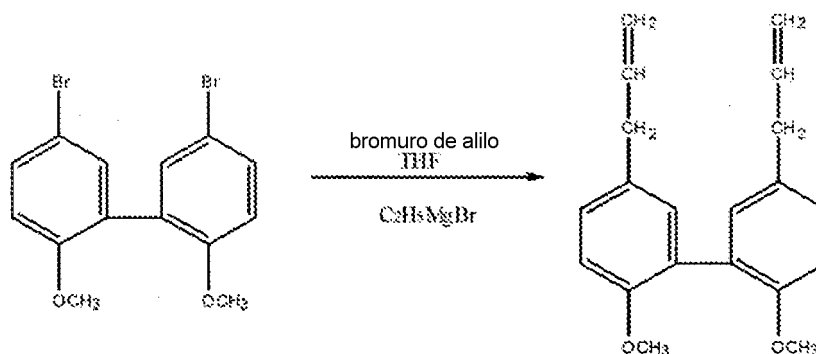
- 5 Las realizaciones de la invención se refieren a un método de producción de magnolol o sus compuestos análogos. Las realizaciones también se refieren a una composición oral o farmacéuticamente aceptable que comprende magnolol o sus compuestos análogos preparados según el método descrito en el presente documento.

Antecedentes de la invención

- 10 El magnolol (5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol o 5,5'-dialil-2,2'-bisfenol), junto con el honokiol, son los componentes principales encontrados en extractos de magnolia. En la técnica está ampliamente reconocido que para los extractos de magnolia se han encontrado, entre otras cosas, aplicaciones en composiciones para tratar enfermedades orales relacionadas con bacterias y/o inflamación. Véanse, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 6.544.409 y la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º U.S. 2006/0.140.885, cuyas descripciones se incorporan como referencia en el presente documento en su totalidad.



- 15 Estudios han revelado adicionalmente que el magnolol, como sustancia activa independiente, también desempeña un papel importante en otros procedimientos farmacológicos además de sus actividades antibacterianas y antiinflamatorias. Por ejemplo, se ha mostrado que el magnolol presenta una capacidad beneficiosa de protección del miocardio frente al infarto y lesión por reperfusión. También se ha mostrado que el magnolol protege a las neuronas frente a hipoxia química por KCN en cultivos mixtos de neuronas y astrocitos corticales. Más recientemente, se ha notificado que el magnolol presenta una actividad antioxidante 1000 veces mayor que el  $\alpha$ -tocoferol, lo que implica un gran potencial del magnolol en aplicaciones alimentarias y farmacéuticas. Todos estos usos divergentes revelan que existe una gran necesidad de magnolol de alta calidad y asequible. Véase Wen-Hsin Huang *et al.*, The Chinese Pharmaceutical Journal, 2006, 58, 115, 122, Min-Min Lee *et al.*, Chinese Journal of Physiology, 2000, 43, 61-67.
- 20
- 25 Actualmente, existen varios métodos de síntesis de producción de magnolol mencionados en la técnica, uno de los cuales se describe en un artículo de J. Runeberg, Acta Chem Scand, 1958, 12, 118-192, en el que el reactivo clave metil éter de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol se hizo reaccionar con bromuro de alilo en tetrahidrofurano (THF) en presencia de bromuro de etilmagnesio para obtener metil éter de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol tal como se muestra a continuación:



- 30 Esta reacción requiere condiciones de reflujo, y proporciona un bajo rendimiento del producto deseado. Además, la etapa posterior de eliminación del grupo metilo de metil éter de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol para obtener magnolol requiere una temperatura incluso mayor, y la mezcla de reacción es difícil de separar y purificar, dando como resultado de ese modo un bajo rendimiento de magnolol.

Otros métodos de síntesis de producción de magnolol mencionados en la técnica también presentan problemas similares, tales como bajos rendimientos, dificultad en la purificación, alto coste de la síntesis y/o no son prácticos o compatibles a escala industrial. Véanse, por ejemplo Wen-Hsin Huang *et al.*, The Chinese Pharmaceutical Journal, 2006, 58, 115-122; y Wenxin Gu *et al.*, Tetrahedron: Asymmetry, 1998, 9, 1377-1380. Por tanto, existe una necesidad práctica en la técnica de desarrollar un método de síntesis para producir magnolol, así como derivados y análogos del mismo, de alta calidad y asequibles.

#### Sumario de la invención

En una realización, la invención abarca un método de producción de magnolol (5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol) o sus compuestos análogos que comprende hacer reaccionar 2,2'-bisfenol con bromo a temperatura ambiente en un disolvente orgánico para obtener 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol, proteger posteriormente los dos grupos hidroxilo de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol con cloruro de metoximetilo (MOM-Cl) en un disolvente orgánico en presencia de una base orgánica para obtener MOM éter de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol, y hacer reaccionar adicionalmente el MOM éter de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol con un bromuro de alilo sustituido o no sustituido en un disolvente orgánico con magnesio y bromuro de etilo para efectuar el acoplamiento y obtener así MOM éter de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol o un derivado o análogo del mismo, y convertir el MOM éter de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol o un derivado o análogo del mismo con un agente adecuado para obtener magnolol o un derivado o análogo del mismo.

En otra realización, la invención abarca un método de producción de MOM éter de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol que comprende hacer reaccionar 2,2'-bisfenol con bromo a temperatura ambiente en un disolvente orgánico para obtener 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol, proteger posteriormente los dos grupos hidroxilo de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol con cloruro de metoximetilo (MOM-Cl) en un disolvente orgánico en presencia de una base orgánica para obtener MOM éter de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol, y hacer reaccionar adicionalmente el MOM éter de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol con un bromuro de alilo sustituido o no sustituido en un disolvente orgánico con magnesio y bromuro de etilo para efectuar el acoplamiento y obtener así MOM éter de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol o sus compuestos análogos.

Aún en otra realización, la invención abarca un compuesto intermedio de MOM éter de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol o un derivado o análogo del mismo.

Aún en una realización adicional, la invención abarca un método para producir magnolol (5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol) o un derivado o análogo del mismo que comprende obtener un compuesto intermedio de MOM éter de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol o un derivado o análogo del mismo, y convertir el MOM éter de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol o un derivado o análogo del mismo con un agente adecuado para obtener magnolol o un derivado o análogo del mismo.

Aún en una realización adicional, la invención abarca un método para producir magnolol (5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol) o un derivado o análogo del mismo que comprende convertir el MOM éter de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol o un derivado o análogo del mismo con un agente adecuado para obtener magnolol o un derivado o análogo del mismo.

#### Descripción detallada

Deben considerarse las siguientes definiciones y pautas no limitativas en la revisión de la descripción de esta invención expuesta en el presente documento. Los títulos (tales como "Antecedentes" y "Sumario") y los subtítulos (tales como "Composiciones" y "Métodos") usados en el presente documento están previstos sólo para una organización general de los temas dentro de la divulgación de la invención, y no pretenden limitar la divulgación de la invención ni ningún aspecto de la misma. En particular, la materia dada a conocer en los "Antecedentes" puede incluir aspectos de tecnología dentro del alcance de la invención y puede no constituir una reacción de la técnica anterior. La materia dada a conocer en el "Sumario" no es una divulgación exhaustiva o completa de todo el alcance de la invención o cualquier realización de la misma. La clasificación o discusión de un material dentro de una sección de esta memoria descriptiva como que tiene una utilidad particular (por ejemplo, que es un principio "activo" o componente "portador") se hace por conveniencia, y no deben sacarse conclusiones de que el material debe funcionar necesaria o únicamente según su clasificación en el presente documento cuando se usa en cualquier composición dada.

La mención de referencias en el presente documento no constituye una admisión de que esas referencias son técnica anterior o tienen cualquier relevancia para la patentabilidad de la invención dada a conocer en el presente documento. Cualquier discusión del contenido de referencias mencionadas en la introducción se prevé simplemente para proporcionar un resumen general de afirmaciones hechas por los autores de las referencias, y no constituye una admisión en cuanto a la precisión del contenido de tales referencias.

La descripción y los ejemplos específicos, aunque indican realizaciones de la invención, se prevén sólo con fines de ilustración y no se pretende que limiten el alcance de la invención. Además, no se pretende que la mención de múltiples realizaciones que tienen características indicadas excluya otras realizaciones que tienen características adicionales, u otras realizaciones que incorporan combinaciones diferentes de las características indicadas. Se

proporcionan ejemplos específicos con fines ilustrativos de cómo preparar y usar las composiciones y los métodos de esta invención y, a menos que se indique explícitamente lo contrario, no se pretende que sean una representación de que las realizaciones dadas de esta invención se hayan, o no se hayan, preparado o sometido a prueba.

5 Tal como se usa a lo largo de todo el documento, se usan intervalos como abreviatura para describir todos y cada uno de los valores que están dentro del intervalo. Cualquier valor dentro del intervalo puede seleccionarse como el extremo del intervalo. Además, todas las referencias mencionadas en el presente documento se incorporan al presente documento como referencia en su totalidad. En el caso de que exista un conflicto entre una definición en la presente divulgación y la de una referencia mencionada, prevalece la presente divulgación.

10 A menos que se especifique lo contrario, debe entenderse que todas las cantidades y los porcentajes expresados en el presente documento y en cualquier otra parte en la memoria descriptiva se refieren a porcentajes en peso. Las cantidades facilitadas están basadas en el peso activo del material. La mención de un valor específico en el presente documento, que o bien se refiera a las cantidades respectivas de componentes, o bien a otras características de las realizaciones, pretende indicar ese valor, más o menos un grado de variabilidad para tener en cuenta errores en las mediciones. Por ejemplo, una cantidad del 10% puede incluir el 9,5% o el 10,5%, dado el grado de error en la medición que se apreciará y entenderá por los expertos habituales en la técnica.

20 Tal como se usa en el presente documento, el término “alquilo” significa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada con preferiblemente entre 1 y 10 átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo e isómeros adecuados de pentilo y hexilo, en los que se prefiere el grupo metilo.

25 Tal como se usa en el presente documento, el término “fenilo sustituido o no sustituido” describe un grupo fenilo cuyo anillo fenilo está sustituido si es necesario una o más veces. Además, el término “sustituido” significa que uno cualquiera o más hidrógenos en el átomo designado están sustituidos por una selección del grupo indicado siempre que no se supere la valencia normal del átomo indicado, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable.

30 Tal como se usa en el presente documento, el término “que comprende” significa que pueden utilizarse otras etapas y otros componentes que no afectan al resultado final. El término “que comprende” abarca las expresiones “que consiste en” y “que consiste esencialmente en”. No se pretende que el uso de identificadores en singular tales como “el/la” “un/uno” o “una” se limite únicamente al uso de un único componente, sino que puede incluir múltiples componentes.

Tal como se usa en el presente documento, el término “temperatura ambiente” significa la temperatura ambiental de un laboratorio típico, que es de manera habitual aproximadamente la de la temperatura y presión convencionales (STP) (*Standard Temperature and Pressure*). Tal como se usa en el presente documento, un compuesto “purificado” o “aislado” significa que el compuesto se ha separado de la mezcla de reacción en la que se formó.

35 Tal como se usa en el presente documento, el término “presión aumentada” se refiere a una presión superior a 1 atmósfera tal como entiende de manera habitual un experto en la técnica. A la inversa, tal como se usa en el presente documento, el término “presión reducida” significa una presión inferior a 1 atmósfera tal como entiende de manera habitual un experto en la técnica.

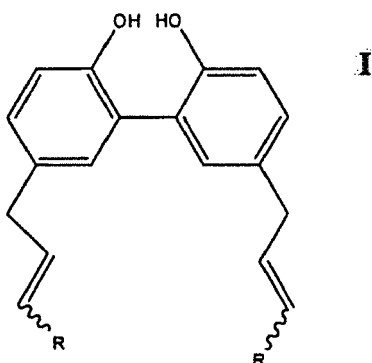
40 Tal como se usa en el presente documento, las expresiones “portador” o “portador oralmente aceptable” tal como se usan a lo largo de toda esta descripción indican cualquier material seguro y eficaz para su uso en el presente documento. Tales materiales incluyen, disolventes acuosos, etc., que pueden contener un humectante tal como glicerina, sorbitol, xilitol y similares. El portador o portador oralmente aceptable también puede incluir componentes adicionales que son generalmente aceptables para un experto en la técnica.

45 Tal como se usa en el presente documento, la frase “farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones, portadores y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación excesivos, acorde con una razón beneficio/riesgo razonable.

50 Tal como se usa en el presente documento, “sales farmacéuticamente aceptables” se refieren a derivados de los compuestos dados a conocer en los que el compuesto original está modificado preparando sales de ácido o base del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas, álcali o sales orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos y similares.

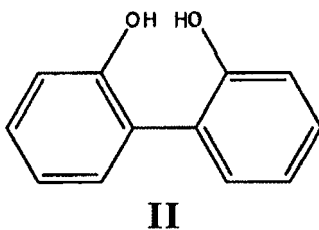
Tal como se usa en el presente documento, el término "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto, o una combinación de compuestos, de la presente invención, eficaces cuando se administran solos o en combinación como principio activo.

- 5 La presente invención proporciona una secuencia de síntesis química que es rentable, tiene una metodología de tratamiento final y purificación fácil, y tiene compatibilidad de aumento a escala para la producción de la sustancia activa magnolol y derivados o análogos del mismo. La secuencia de síntesis química puede reproducirse fácilmente a gran escala a través de etapas de síntesis simples y de alto rendimiento que conducen a productos finales de alta calidad. Las realizaciones de la invención abarcan un método de producción de un compuesto de fórmula (I)

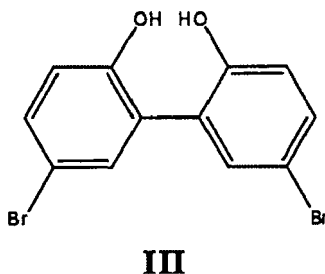


- 10 en la que R representa H, alquilo, un grupo fenilo sustituido o no sustituido; o sus sales oral o farmacéuticamente aceptables. Por consiguiente, los derivados y análogos de magnolol incluyen aquéllos en los que R no es H. El método comprende preferiblemente:

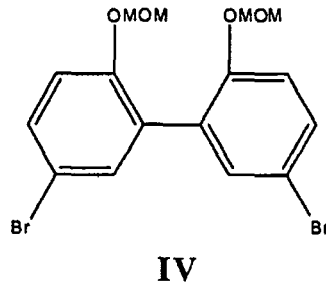
(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



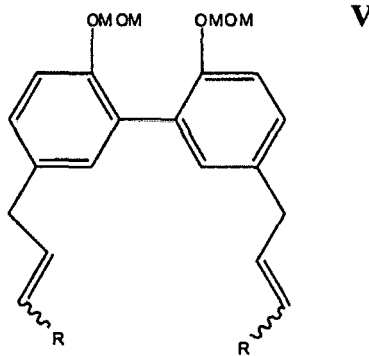
- 15 con bromo en un disolvente orgánico para obtener un compuesto de fórmula (III)



(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula III con MOM-Cl en un disolvente orgánico en presencia de una base orgánica para producir un compuesto de fórmula (IV)



(c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula IV con  $R-CH=CH-CH_2-Br$ , en la que R se define como anteriormente, en un disolvente orgánico con magnesio y bromuro de etilo para efectuar el acoplamiento durante una cantidad de tiempo eficaz para obtener un compuesto de fórmula V



5 (d) convertir el compuesto de fórmula V con un agente adecuado en un disolvente orgánico para obtener un compuesto de fórmula I

(e) opcionalmente, convertir el compuesto de fórmula I en sus sales oral o farmacéuticamente aceptables.

10 En una realización preferida, la invención abarca un método de producción de magnolol en el que R es hidrógeno, o un derivado o análogo de magnolol en el que R es metilo o un fenilo. Más preferiblemente, la invención abarca un método de producción de magnolol en el que R es hidrógeno.

15 En otra realización, la invención abarca un método de producción de magnolol o un derivado o análogo del mismo, en el que el primer procedimiento incluye hacer reaccionar 2,2'-bisfenol con bromo a temperatura ambiente en un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en cloroformo, diclorometano, dicloroetano, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dietil éter, hexano, acetona, metanol, etanol, benceno, tolueno. Más preferiblemente, el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en cloroformo, diclorometano, tetrahidrofurano, metanol.

20 Aún en otra realización, la invención abarca un método de producción de magnolol o un derivado o análogo del mismo, en el que la etapa de proteger los dos grupos hidroxilo de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol con cloruro de metoximetilo (MOM-Cl) en un disolvente orgánico en presencia de una base orgánica incluye usar una base orgánica seleccionada del grupo que consiste en trietilamina, diisopropilamina, piridina, piperidina, lutidina, imidazol. Más preferiblemente, la base orgánica se selecciona del grupo que consiste en diisopropilamina, piridina, piperidina y lutidina.

25 Aún en una realización adicional, la invención abarca un método de producción de magnolol o un derivado o análogo del mismo, en el que el agente adecuado usado para eliminar el grupo MOM se selecciona del grupo que consiste en haluros de boro, yoduro de trimetilsilano y cloruro de trimetilsilano (TMS-Cl). Más preferiblemente, el agente es cloruro de trimetilsilano (TMS-Cl). Los expertos en la técnica pueden determinar un agente adecuado que puede eliminar el grupo MOM (o desproteger el derivado que contiene MOM), usando las pautas proporcionadas en el presente documento.

30 La reacción puede llevarse a cabo durante un periodo de tiempo suficiente para obtener el producto deseado. Una

cantidad de tiempo "suficiente" depende en parte del grado de reacción deseado y de las condiciones de reacción, tales como temperatura. Un experto habitual en la técnica puede monitorizar fácilmente la reacción para determinar cuándo ha pasado una cantidad de tiempo suficiente. La cantidad de tiempo preferida es generalmente de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 48 horas, preferiblemente de aproximadamente 24 horas.

5 Una realización preferida de la invención abarca un método de producción de magnolol (5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol) o un derivado o análogo del mismo que comprende hacer reaccionar 2,2'-bisfenol con bromo en un disolvente orgánico tal como cloroformo para obtener 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol, proteger posteriormente los dos grupos hidroxilo de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol con cloruro de metoximetilo (MOM-Cl) en un disolvente orgánico tal como diclorometano en presencia de una base orgánica tal como diisopropiletilamina para obtener MOM éter de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol, y hacer reaccionar adicionalmente el MOM éter de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol con un bromuro de alilo sustituido o no sustituido en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano con magnesio y bromuro de etilo para efectuar el acoplamiento y para obtener MOM éter de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol o un derivado o análogo del mismo (dependiendo de si se sustituye el bromuro de alilo con otro distinto de hidrógeno), y convertir el MOM éter de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol o sus compuestos análogos con un agente de desprotección adecuado tal como cloruro de trimetilsilano (TMS-Cl) en un disolvente orgánico tal como metanol para obtener magnolol o un derivado o análogo del mismo. El magnolol o un derivado o análogo del mismo puede convertirse opcionalmente en sus sales oral o farmacéuticamente aceptables por un experto habitual en la técnica.

En otra realización, la invención abarca un método de producción de magnolol que comprende hacer reaccionar 2,2'-bisfenol con bromo en cloroformo para obtener 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol, proteger posteriormente los dos grupos hidroxilo de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol con cloruro de metoximetilo (MOM-Cl) en diclorometano en presencia de diisopropiletilamina para obtener MOM éter de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol, hacer reaccionar adicionalmente el MOM éter de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol con bromuro de alilo en tetrahidrofurano con magnesio y bromuro de etilo para efectuar el acoplamiento y para obtener MOM éter de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol, y convertir el MOM éter de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol con cloruro de trimetilsilano (TMS-Cl) en metanol para obtener magnolol. El magnolol puede convertirse opcionalmente en sus sales oral o farmacéuticamente aceptables por un experto habitual en la técnica.

En otra realización, la invención abarca un método según la reivindicación 9.

Aún en otra realización, la invención abarca un método de producción de MOM éter de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol o un derivado o análogo del mismo que comprende hacer reaccionar 2,2'-bisfenol con bromo a temperatura ambiente en un disolvente orgánico tal como cloroformo para obtener 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol, proteger posteriormente los dos grupos hidroxilo de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol con cloruro de metoximetilo (MOM-Cl) en un disolvente orgánico tal como diclorometano en presencia de una base orgánica tal como diisopropiletilamina para obtener MOM éter de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol, y hacer reaccionar adicionalmente el MOM éter de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol con un bromuro de alilo sustituido o no sustituido en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano con magnesio y bromuro de etilo para efectuar el acoplamiento y para obtener MOM éter de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol o un derivado o análogo del mismo.

En una realización adicional la invención abarca un método de producción de MOM éter de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol que comprende hacer reaccionar 2,2'-bisfenol con bromo a temperatura ambiente en cloroformo para obtener 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol, y proteger posteriormente los dos grupos hidroxilo de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol con cloruro de metoximetilo (MOM-Cl) en diclorometano en presencia de diisopropiletilamina para obtener MOM éter de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol, y hacer reaccionar adicionalmente el MOM éter de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol con bromuro de alilo en tetrahidrofurano implicando virutas de magnesio y bromuro de etilo para obtener MOM éter de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol.

Aún en otra realización, la invención abarca un método de producción de magnolol (5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol) o un derivado o análogo del mismo que comprende obtener MOM éter de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol o un derivado o análogo del mismo y convertir el MOM éter de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol o un derivado o análogo del mismo en magnolol o un derivado o análogo del mismo.

Aún en otra realización, la invención abarca un método de producción de magnolol que comprende obtener MOM éter de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol y convertir el MOM éter de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol con cloruro de trimetilsilano (TMS-Cl) en metanol para obtener magnolol.

Aún en otra realización, la invención abarca un método de producción de magnolol (5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol) o un derivado o análogo del mismo que comprende convertir MOM éter de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol o un derivado o análogo del mismo en un disolvente orgánico con un agente adecuado para obtener magnolol o un derivado o análogo del mismo.

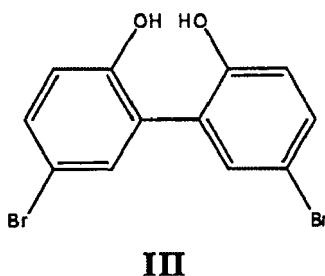
Aún en otra realización, la invención abarca un método de producción de magnolol 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol que comprende convertir MOM éter de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol en metanol con cloruro de trimetilsilano para obtener

magnolol.

Realizaciones específicas de la invención

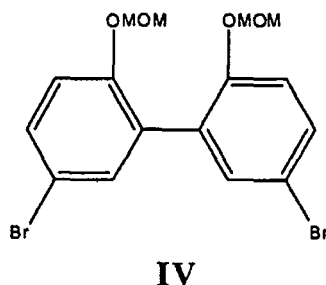
Los siguientes ejemplos ilustran realizaciones específicas del método para producir magnolol o un derivado o análogo del mismo.

5 Preparación de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol (fórmula III)



10 A una disolución con agitación de 2,2'-bisfenol (1,0 g, 5,3 mmol) en cloroformo (20 ml) se le añadió lentamente una disolución de bromo (1,97 ml, 16,1 mmol) en cloroformo (10 ml) gota a gota a temperatura ambiente. Tras 2 h, se extinguió la mezcla de reacción con bisulfito de sodio al 10% y luego se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml). Se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo bruto resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida para dar 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol en 1,72 g (rendimiento del 93%) como un sólido blanco, p.f. 186-189°C.

Preparación de MOM éter de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol (fórmula IV)

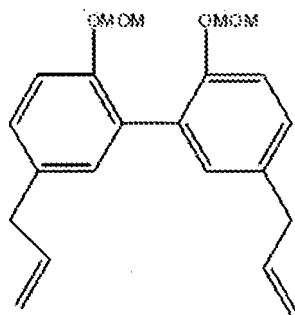


15 A una disolución de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol (1,0 g, 2,9 mmol) en diclorometano seco se le añadió diisopropiltilamina (7,3 ml, 21,5 mmol) a 0°C. Se agitó la disolución resultante a lo largo de 30 min y entonces se añadió MOM-Cl (1,7 ml, 10,75 mmol) a la misma temperatura. Se permitió que se agitara la mezcla durante la noche y entonces se extinguió con agua. Se extrajo la fase acuosa dos veces con diclorometano (2x50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. Se purificó el producto bruto resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar MOM éter en 1,19 g (rendimiento del 95%) como un sólido blanco, p.f. 120-122.

20

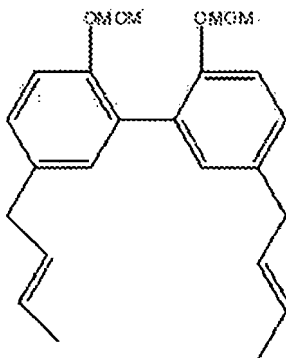
Preparación de MOM éter de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol





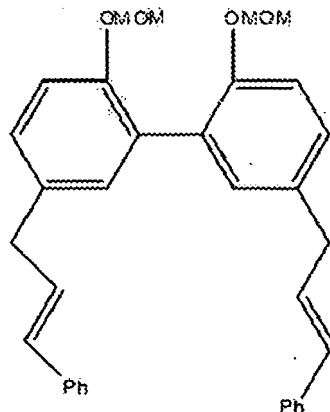
Se añadió en porciones una disolución de bromuro de etilo (0,34 ml, 4,64 mmol) a virutas de magnesio (0,222 g, 9,3 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) bajo atmósfera de nitrógeno cuando todo el bromuro de etilo (la mitad del magnesio presente) había reaccionado, se enfrió bruscamente la mezcla de reacción en un baño de hielo y se le añadió lentamente gota a gota una disolución de MOM éter de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol (1,0 g, 2,32 mmol) en THF seco (20 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 24 h y entonces se añadió lentamente bromuro de alilo (2 ml) a 0°C. Se permitió que se agitara la mezcla durante otras 3 h a temperatura ambiente y entonces se extinguió con disolución de cloruro de amonio (15 ml). Se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo (2x50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. Se purificó el producto bruto resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida para dar un derivado de alilo puro en 59 g, rendimiento del 80%, como un líquido incoloro.

Preparación de MOM éter de 5,5'-di((E)-but-2-enil)-2,2'-bis(metoximetoxi)-bifenil



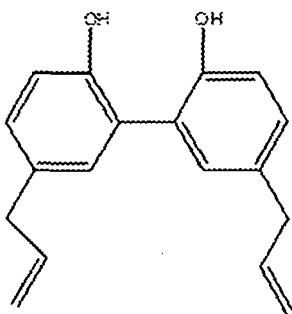
Se llevó a cabo de manera similar la síntesis del MOM éter de 5,5'-di((E)-but-2-enil)bifenil-2,2'-diol tal como se describió para la síntesis de MOM éter de magnolol y se obtuvo el MOM éter de 5,5'-di((E)-but-2-enil)bifenil-2,2'-diol, con un rendimiento del 70%.

Preparación de MOM éter de 5,5'-dicinamilbifenil-2,2'-diol



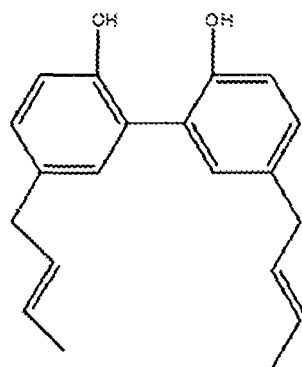
También se llevó a cabo de manera similar la síntesis del MOM éter de 5,5'-dicinamilbifenil-2,2'-diol tal como se describió para la síntesis de MOM éter de magnolol y se obtuvo el MOM éter de 5,5'-dicinamilbifenil-2,2'-diol con un rendimiento del 72%.

Preparación de 5,5'-dicinamilbifenil-2,2'-diol (magnolol)



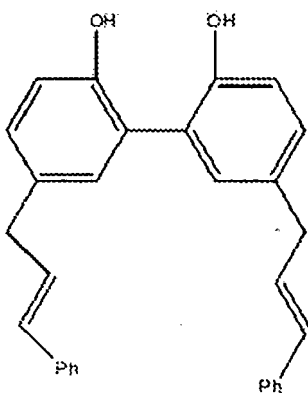
- 5 A una disolución con agitación de MOM éter de 5,5'-dialil-2,2'-bifenol (1 g, 2,8 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió TMS-Cl (0,35 ml, 2,8 mmol) gota a gota a 0°C. Se agitó la disolución resultante a 25°C durante 1 h. Tras indicarse que se había completado mediante CCF, se extinguió la mezcla con una disolución de bicarbonato de sodio saturado y se extrajo dos veces con acetato de etilo (2x50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. Se purificó el producto bruto resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida para dar el magnolol puro en 0,6 g (rendimiento del 90%) como un sólido blanco, p.f. 101-103°C.

- 10 Preparación de 5,5'-di((E)-but-2-enil)bifenil-2,2'-diol



También se llevó a cabo de manera similar la síntesis de 5,5'-di((E)-but-2-enil)bifenil-2,2'-diol tal como se describió para la síntesis de magnolol y se obtuvo 5,5'-di((E)-but-2-enil)bifenil-2,2'-diol con un rendimiento del 91%.

Preparación de 5,5'-dicinamilbifenil-2,2'-diol

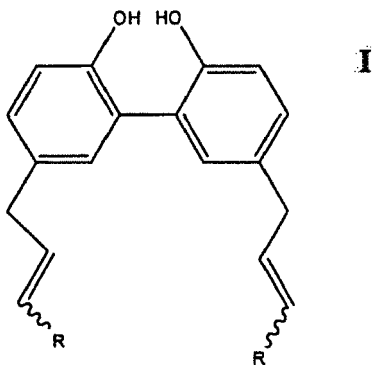


- 15

También se llevó a cabo de manera similar la síntesis de 5,5'-dicinamilbifenil-2,2'-diol tal como se describió para las síntesis de magnolol y se obtuvo 5,5'-dicinamilbifenil-2,2'-diol con un rendimiento del 89%.

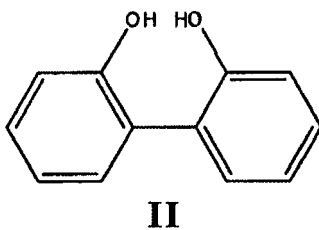
REIVINDICACIONES

1. Método de producción de un compuesto de fórmula (I)

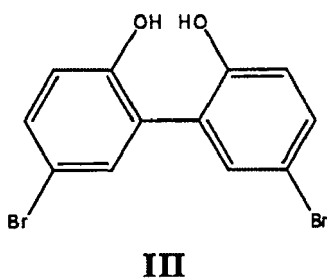


5 en la que R representa H, alquilo, un fenilo sustituido o no sustituido; o una sal oral o farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende:

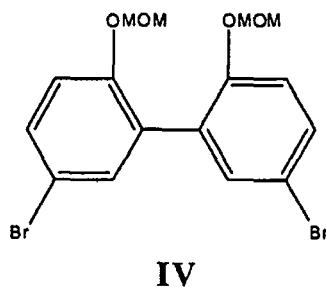
(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II);



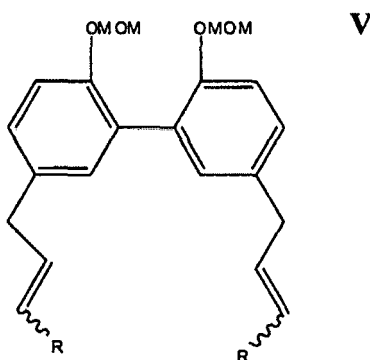
con bromo en un disolvente orgánico para obtener un compuesto de fórmula (III);



10 (b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula III con MOM-Cl en un disolvente orgánico en presencia de una base orgánica para obtener un compuesto de fórmula (IV);



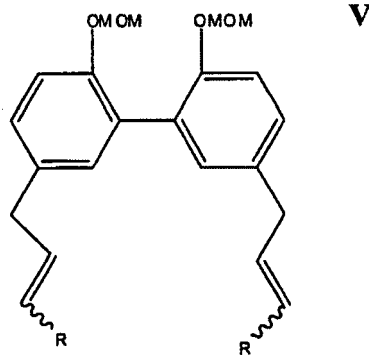
(c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula IV con  $R-CH=CH-CH_2-Br$ , en la que R se define como anteriormente, en un disolvente orgánico con magnesio y bromuro de etilo para obtener un compuesto de fórmula V;



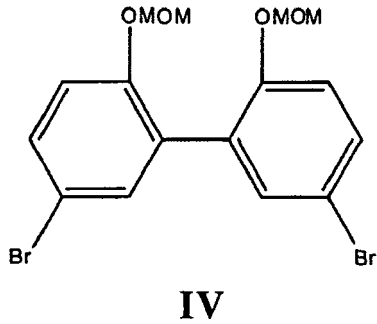
- 5 (d) convertir el compuesto de fórmula V con un agente de desprotección adecuado en un disolvente orgánico para obtener un compuesto de fórmula I; y
- (e) opcionalmente, convertir el compuesto de fórmula I en sus sales oral o farmacéuticamente aceptables.
2. Método según la reivindicación 1, en el que R es hidrógeno, metilo o fenilo.
3. Método según la reivindicación 1, en el que el disolvente orgánico en (a) es cloroformo.
- 10 4. Método según la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en el que el disolvente orgánico en (c) es tetrahidrofurano.
5. Método según la reivindicación 1, la reivindicación 3 o la reivindicación 4, en el que el agente de desprotección adecuado en (d) es cloruro de trimetilsilano.
6. Método según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (I) es magnolol (5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol), comprendiendo el método:
- 15 (a) hacer reaccionar 2,2'-bisfenol con bromo en cloroformo para obtener 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol;
- (b) hacer reaccionar 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol con cloruro de metoximetilo (MOM-Cl) en diclorometano con diisopropiletilamina para obtener MOM éter de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol;
- (c) hacer reaccionar dicho MOM éter de 5,5'-dibromo-2,2'-bisfenol con bromuro de alilo en tetrahidrofurano con magnesio y bromuro de etilo para obtener MOM éter de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol;
- 20 (d) convertir dicho MOM éter de 5,5'-dialilbifenil-2,2'-diol con un agente de desprotección adecuado para obtener magnolol; y
- (e) opcionalmente, convertir magnolol en sus sales oral o farmacéuticamente aceptables.
7. Método según la reivindicación 6, en el que la reacción de (c) se lleva a cabo a temperatura ambiente.

8. Método según la reivindicación 6, en el que el agente de desprotección adecuado en (d) es cloruro de trimetilsilano.

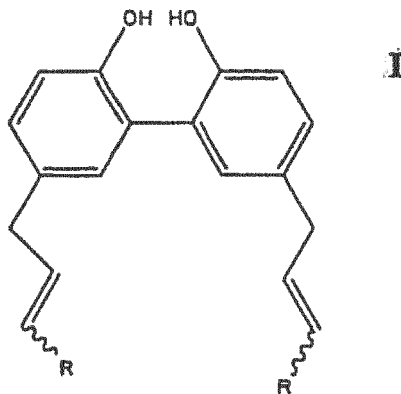
9. Método de producción de un compuesto de fórmula V,



5 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV



con  $R-CH=CH-CH_2-Br$ , en la que R representa H, alquilo, un fenilo sustituido o no sustituido, en un disolvente orgánico durante una cantidad de tiempo suficiente para obtener un compuesto de fórmula V, y opcionalmente que comprende la etapa adicional de convertir el compuesto de fórmula V en un compuesto de fórmula I



10

10. Método según la reivindicación 9, en el que el disolvente orgánico es tetrahidrofurano.

11. Método según la reivindicación 10, en el que la reacción se lleva a cabo con magnesio y bromuro de etilo para efectuar el acoplamiento.

12. Método según la reivindicación 11, en el que la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente.
  13. Método según la reivindicación 11, en el que la razón molar de magnesio y bromuro de etilo es de 2 a 1.
  14. Método según la reivindicación 12, en el que R es hidrógeno.
  15. Método según la reivindicación 9, en el que el compuesto de fórmula V se hace reaccionar con cloruro de trimetilsilano en metanol para obtener un compuesto de fórmula I, opcionalmente en la que R es hidrógeno.
- 5