

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 066**

51 Int. Cl.:

C07D 311/76 (2006.01)

C07C 57/38 (2006.01)

C07C 39/15 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.03.2013 PCT/IB2013/052428**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.10.2013 WO2013144857**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.03.2013 E 13767847 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.11.2016 EP 2831054**

54 Título: **Procedimiento mejorado para producir (S)-equol**

30 Prioridad:

28.03.2012 IN CH11972012

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

09.06.2017

73 Titular/es:

**DR. REDDY'S LABORATORIES LTD. (100.0%)
8-2-337, Road No. 3 Banjara Hills Hyderabad
500 034 Andhra Pradesh, IN**

72 Inventor/es:

**DAHANUKAR, VILAS HARESHWAR;
KUNHIMON, SYAM KUMAR UNNIARAN;
TIMMANA, UPADHYA;
PAL, ABIR KUMAR;
MACHA, MAHENDAR;
MEESALA, VENKATA MADHUBABU;
THALABATHULA, KRISHNA MOHAN y
RAMANATHAN, SHANKAR**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 616 066 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

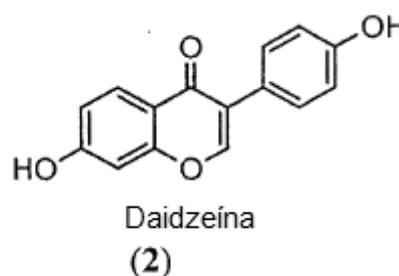
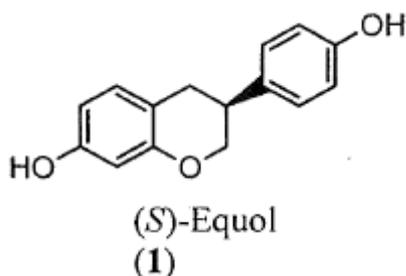
Procedimiento mejorado para producir (S)-equol

Campo de la invención

La presente solicitud se refiere a un procedimiento mejorado para la producción de (S)- equol (1).

5 **Introducción**

(S)-Equol (1) es químicamente conocido como 4',7-isoflavandiol. Se produce en el intestino humano por el metabolismo bacteriano de daidzeína (2). Sin embargo, sólo aproximadamente 30-50% de la población humana tiene bacterias convertidores de daidzeína a equol. (S)-Equol (1) se une al receptor de estrógeno β y se cree que es útil en la prevención de cáncer de próstata. También se cree que (S)-equol (1) es responsable del mantenimiento de la salud ósea y cambios fisiológicos durante la menopausia.



Takashima et al. (Tetrahedron Letters, 2008, 49, 5156-5158) describe un procedimiento para la preparación de (S)-Equol (1) empezando a partir de lactato de etilo natural. El procedimiento descrito es un procedimiento de once etapas y el rendimiento total obtenido por el procedimiento es sólo 31,6%. También, el (S)-Equol (1) producido por este método tiene una pureza enantiomérica baja de 91%.

Takashima et al. (Tetrahedron Letters, 2010, 66, 197-207) describe además un procedimiento para la preparación de (S)-Equol (1) empezando a partir de 2,4-dimetoxi benzaldehído e incluyendo la ciclación de (S)-4-(3-bromo-2-(4-hidroxifenil)propil)benceno-1,3-diol en presencia de carbonato de potasio. El (S)-Equol (1) producido por este método también tiene una pureza enantiomérica de 91%.

Muthyala et al. (Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2004, 12, 1559-1567) enseña un procedimiento para la preparación de (S)-Equol (1). El procedimiento implica la reducción de daidzeína (2) por formato de amonio en presencia de paladio-carbón para producir equol racémico. El equol racémico se resuelve en el isómero enantioméricamente puro mediante cromatografía líquida quiral. El procedimiento no es aceptable para la preparación comercial de (S)-Equol (1) ya que requiere la técnica de cromatografía líquida quiral para separar los enantiómeros del equol racémico.

Hemstra et al. (Organic Letters, 2006, 8, 5441-5443) describe un procedimiento para la preparación de (S)-Equol (1) empezando a partir de cloruro de 2-bromo-4-metoxi bencilo. Aunque el procedimiento produce aproximadamente 99,9% de (S)-Equol (1) enantioméricamente puro, la principal desventaja del procedimiento es su bajo rendimiento, es decir, sólo 9,8%.

Yang et al. (Tetrahedron 2012, 68 (26), 5172-5178) describe un procedimiento para la preparación de (S)-Equol que comprende la hidrogenación de ácido α -arilcinámico usando catalizador de iridio basado en ligandos fosfino-oxazolina espiro quirales.

WO 2004/069774 A2 describe un procedimiento para la preparación de [3,4,8- $^{13}\text{C}_3$]-equol empezando a partir de daidzeína triplemente marcada con ^{13}C .

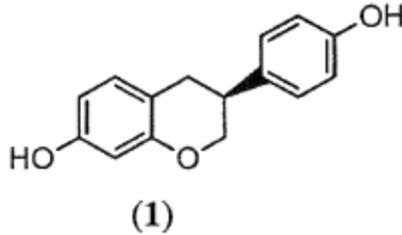
WO 2010/018199 A1 describe un procedimiento para la preparación de isoflavanos por la reducción enantioselectiva del grupo 4-ceto de la isoflavona.

Los procedimientos de la técnica anterior para la síntesis de (S)-Equol (1) no son adecuados para la producción comercial debido a su bajo rendimiento y/o baja pureza enantiomérica del producto. Por lo tanto, existe una necesidad en la técnica de un procedimiento eficiente para la preparación de (S)-Equol (1).

40

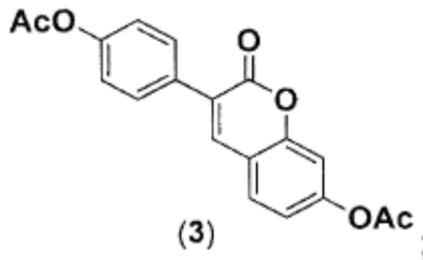
Compendio

Una realización de la presente solicitud se refiere a un procedimiento para la preparación de (S)-Equol (1)

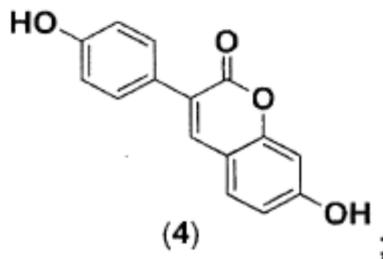


que comprende:

- 5 (a) hacer reaccionar ácido 4-hidroxi fenil acético y 2,4-dihidroxi benzaldehído en presencia de un anhídrido de ácido y una base para proporcionar acetato de 4-(7-acetoxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)fenilo de fórmula (3)

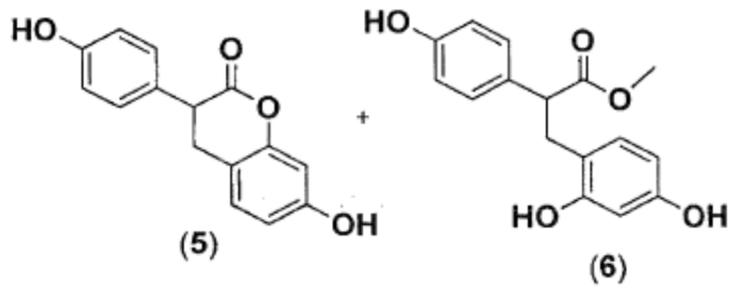


- (b) hidrolizar los grupos acetilo de acetato de 4-(7-acetoxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)fenilo de fórmula (3) en presencia de una base para proporcionar 7-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-2H-cromen-2-ona de fórmula (4)



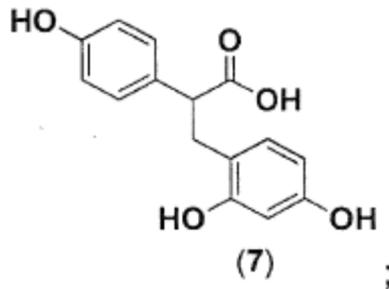
10

- (c) hidrogenar 7-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-2H-cromen-2-ona de fórmula (4) para proporcionar una mezcla de 7-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-2H-croman-2-ona de fórmula (5) y 3-(2,4-dihidroxifenil)-2-(4-hidroxifenil)propanoato de metilo de fórmula (6)

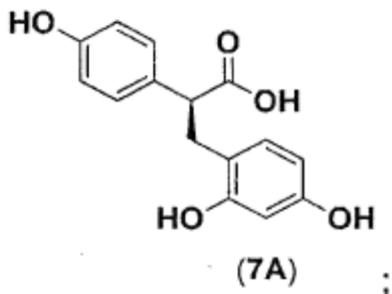


15

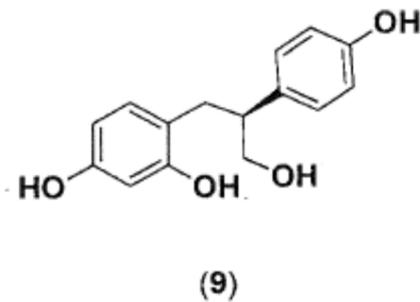
(d) hidrolizar la mezcla de 7-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-2H-croman-2-ona de fórmula (5) y 3-(2,4-dihidroxifenil)-2-(4-hidroxifenil)propanoato de metilo de fórmula (6) con una base para proporcionar ácido 3-(2,4-dihidroxifenil)-2-(4-hidroxifenil)propanoico de fórmula (7)



5 (e) resolver el ácido 3-(2,4-dihidroxifenil)-2-(4-hidroxifenil)propanoico de fórmula (7) en su isómero (S) correspondiente (7A) mediante la formación de sal diastereomérica con una amina quiral



(f) reducir el ácido (S)-3-(2,4-dihidroxifenil)-2-(4-hidroxifenil)propanoico de fórmula (7A) para proporcionar (S)-4-(3-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)propil)benceno-1,3-diol de fórmula (9)

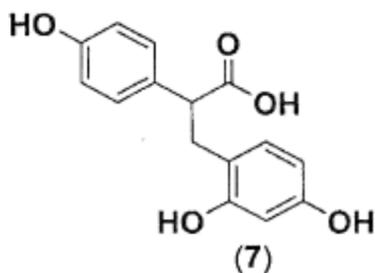


10

y

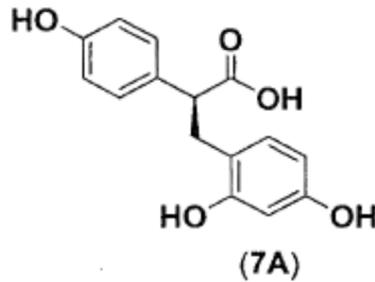
(g) ciclar (S)-4-(3-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)propil)benceno-1,3-diol de fórmula (9) para proporcionar (S)-equol (1).

En otra realización, la presente invención se refiere al compuesto de fórmula (7) y a su uso para la síntesis de (S)-Equol (1)

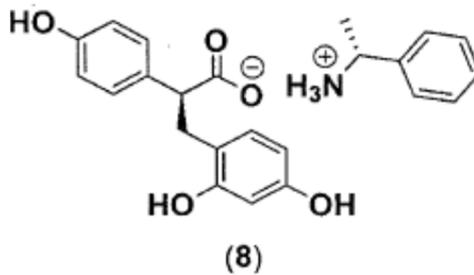


15

En otra realización más, la presente invención se refiere al compuesto de fórmula (7A) y a su uso para la síntesis de (S)-Equol (1)

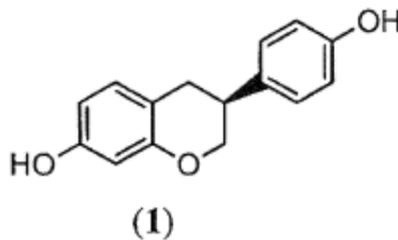


5 En todavía otra realización, la presente invención se refiere al compuesto de fórmula (8) y a su uso para la síntesis de (S)-Equol (1)



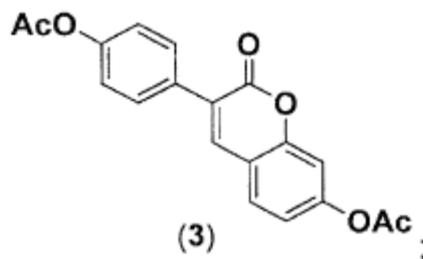
Descripción detallada

Una realización de la presente solicitud se refiere a un procedimiento para la preparación de (S)-equol (1)

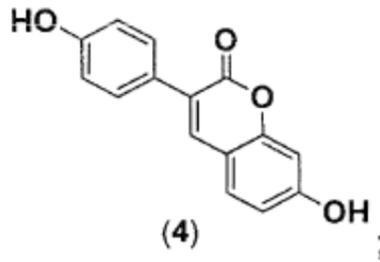


10 que comprende:

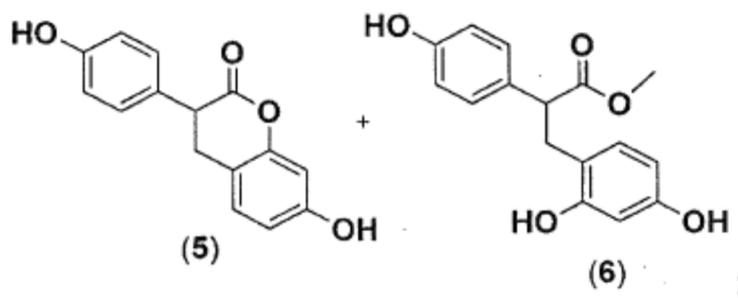
(a) hacer reaccionar ácido 4-hidroxi fenil acético y 2,4-dihidroxi benzaldehído en presencia de un anhídrido de ácido y una base para proporcionar acetato de 4-(7-acetoxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)fenilo de fórmula (3)



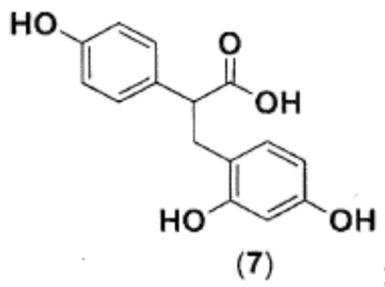
(b) hidrolizar los grupos acetilo de acetato de 4-(7-acetoxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)fenilo de fórmula (3) en presencia de una base para proporcionar 7-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-2H-cromen-2-ona de fórmula (4)



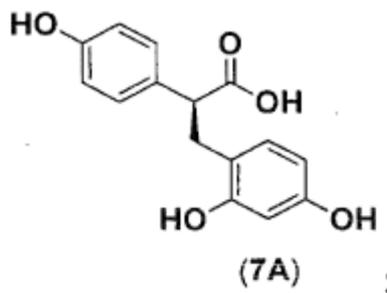
5 (c) hidrogenar 7-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-2H-cromen-2-ona de fórmula (4) para proporcionar una mezcla de 7-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-2H-croman-2-ona de fórmula (5) y 3-(2,4-dihidroxifenil)-2-(4-hidroxifenil)propanoato de metilo de fórmula (6)



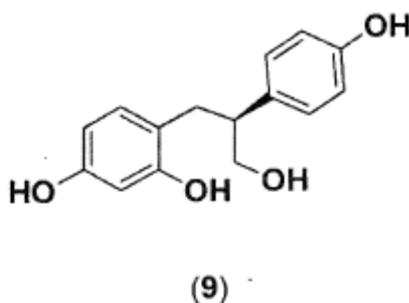
10 (d) hidrolizar la mezcla de 7-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-2H-croman-2-ona de fórmula (5) y 3-(2,4-dihidroxifenil)-2-(4-hidroxifenil)propanoato de metilo de fórmula (6) con una base para proporcionar ácido 3-(2,4-dihidroxifenil)-2-(4-hidroxifenil)propanoico de fórmula (7)



(e) resolver el ácido 3-(2,4-dihidroxifenil)-2-(4-hidroxifenil)propanoico de fórmula (7) en su isómero (S) correspondiente (7A) mediante la formación de sal diastereomérica con una amina quiral



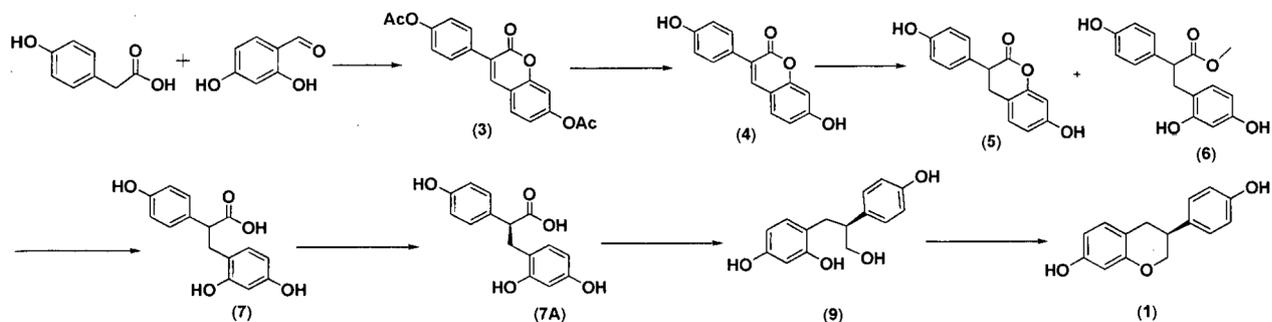
(f) reducir el ácido (S)-3-(2,4-dihidroxifenil)-2-(4-hidroxifenil)propanoico de fórmula (7A) para proporcionar (S)-4-(3-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)propil)benceno-1,3-diol de fórmula (9)



y

5 (g) ciclar el (S)-4-(3-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)propil)benceno-1,3-diol de fórmula (9) para proporcionar (S)-equol (1).

La representación esquemática del presente procedimiento para la preparación de (S)-equol (1) se muestra en el Esquema I.



Esquema I: Procedimiento presente para la preparación de (S)-equol (1)

10 La primera etapa del procedimiento para la preparación de (S)-equol (1) implica una reacción de Perkin entre ácido 4-hidroxifenil acético y 2,4-dihidroxibenzoaldehído en presencia de un anhídrido de ácido y una base. El anhídrido de ácido más adecuado es anhídrido acético aunque también pueden usarse otros anhídridos de ácido para la reacción. La base puede seleccionarse de un grupo de aminas orgánicas como trietilamina, diisopropilamina, trimetilamina, triisopropilamina, N-metilpiperidina y bases inorgánicas como bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, bifosfato de potasio, bifosfato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio. Específicamente, la base puede seleccionarse de un grupo de aminas orgánicas y más específicamente la base puede ser diisopropilamina. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 100°C a aproximadamente 200°C durante un periodo de aproximadamente 30 horas a aproximadamente 60 horas. Específicamente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 90°C a aproximadamente 150°C durante un periodo de aproximadamente 35 horas a aproximadamente 45 horas y más específicamente la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 115°C a aproximadamente 120°C durante un periodo de aproximadamente 38 horas a aproximadamente 42 horas. Después de que la reacción se completa, la mezcla de reacción se enfría de aproximadamente 10°C a aproximadamente 30°C y específicamente de aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C y se añade agua. El sólido precipitado se filtra y se lava con agua y opcionalmente se seca para proporcionar acetato de 4-(7-acetoxy-2-oxo-2H-cromen-3-yl)fenilo de fórmula (3).

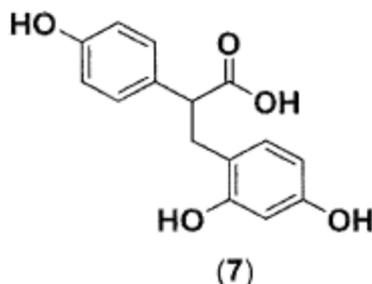
Los grupos acetilo del compuesto de fórmula (3) se hidrolizan en presencia de una base en la etapa siguiente. La base puede seleccionarse de un grupo de hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de potasio, carbonato de magnesio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio. Específicamente, la base es hidróxido de litio. El disolvente para la reacción de hidrólisis puede seleccionarse de un grupo de agua, alcoholes, tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo (ACN), dimetil formamida (DMF), dimetil sulfóxido (DMSO) y una mezcla de éstos. Específicamente, se usa agua como disolvente. La reacción de hidrólisis se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 30°C a aproximadamente 100°C durante un periodo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 5 horas. Específicamente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 80°C durante un periodo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 4 horas y más específicamente la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 60°C a aproximadamente 70°C durante un periodo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se diluye por la adición

de agua y se acidifica por la adición de una disolución acuosa de un ácido. El ácido puede seleccionarse de un grupo de ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido oxálico, ácido nítrico, ácido fosfórico y ácido bromhídrico, específicamente ácido clorhídrico. El sólido precipitado se recoge por filtración y opcionalmente se seca para rendir 7-hidroxi-3-(4- hidroxifenil)-2H-cromen-2-ona de fórmula (4).

5 El compuesto de fórmula (4) se hidrogena para proporcionar una mezcla de 7-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-2H-croman-2-ona de fórmula (5) y 3-(2,4-dihidroxifenil)-2-(4-hidroxifenil)propanoato de metilo de fórmula (6). El compuesto de fórmula (4) puede disolverse en un disolvente adecuado seleccionado del grupo de alcoholes, DMF, dimetil acetamida, N-metil pirrolidina, THF, DMSO, acetonitrilo y una mezcla de éstos. Específicamente, el disolvente se selecciona de un grupo de alcoholes, DMF y una mezcla de éstos. Los alcoholes pueden seleccionarse de un grupo de metanol, etanol, isopropanol (IPA), terc-butanol y amil alcohol. Específicamente, el disolvente adecuado para la hidrogenación es metanol. La hidrogenación se realiza en presencia de un catalizador heterogéneo seleccionado de un grupo de paladio en un vehículo sólido, níquel de Raney, platino, rodio y rutenio. El vehículo sólido puede ser, por ejemplo, carbono. Específicamente, el catalizador heterogéneo es paladio sobre carbón. La hidrogenación se lleva a cabo a aproximadamente 5 bares a aproximadamente 15 bares de presión de hidrógeno a aproximadamente 30°C a aproximadamente 100°C durante un periodo de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 24 horas. Específicamente, la hidrogenación se lleva a cabo a aproximadamente 7 bares a aproximadamente 12 bares de presión de hidrógeno a aproximadamente 40°C a aproximadamente 80°C durante un periodo de aproximadamente 7 horas a aproximadamente 15 horas y más específicamente la hidrogenación se lleva a cabo a aproximadamente 8 bares a aproximadamente 10 bares de presión de hidrógeno a aproximadamente 60°C a aproximadamente 65°C durante un periodo de aproximadamente 10 horas a aproximadamente 12 horas. Después de que la reacción se completa, la mezcla de reacción se filtra para eliminar el catalizador y el filtrado se retira por destilación para proporcionar una mezcla de 7-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-2H-croman- 2-ona de fórmula (5) y 3-(2,4-dihidroxifenil)-2-(4-hidroxifenil)propanoato de metilo de fórmula (6). El producto resultante se lleva a la reacción siguiente sin más purificación.

25 La mezcla del compuesto de fórmula (5) y compuesto de fórmula (6) se hidroliza en presencia de una base para rendir ácido 3-(2,4-dihidroxifenil)-2-(4-hidroxifenil)propanoico de fórmula (7). La base puede seleccionarse de un grupo de hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de magnesio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de sodio y una mezcla de éstos. Específicamente, la base es hidróxido de potasio. El disolvente para la reacción de hidrólisis puede seleccionarse de un grupo de agua, alcoholes, THF, acetonitrilo, DMF, DMSO y una mezcla de éstos. Específicamente, el disolvente es agua. La hidrólisis se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C. Específicamente, la hidrólisis se lleva a cabo a una temperatura por debajo de 20°C. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidifica por la adición de un ácido. El ácido puede seleccionarse de un grupo de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido acético y ácido bromhídrico. Específicamente, el ácido es ácido clorhídrico. El pH de la mezcla de reacción se ajusta de aproximadamente 1 a aproximadamente 4. Específicamente, el pH de la mezcla de reacción se ajusta de aproximadamente 2 a aproximadamente 3. El producto se extrae con un disolvente orgánico que no es miscible en agua. El disolvente orgánico puede seleccionarse de un grupo de ésteres, éteres y disolventes hidrocarbonados. Específicamente, el disolvente orgánico es un éster. Más específicamente, el disolvente orgánico es acetato de etilo. El disolvente orgánico se retira por destilación en vacío para proporcionar ácido 3-(2,4-dihidroxifenil)-2-(4-hidroxifenil)propanoico de fórmula (7).

Una realización preferida de la presente solicitud se refiere a ácido 3-(2,4-dihidroxifenil)-2-(4-hidroxifenil)propanoico de fórmula (7)



45 Otra realización preferida de la presente solicitud se refiere al uso de ácido 3-(2,4-dihidroxifenil)-2-(4-hidroxifenil)propanoico de fórmula (7) en la preparación de (S)-equol (1).

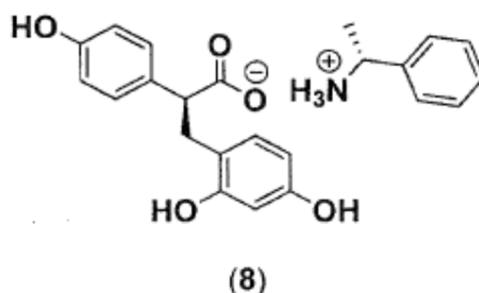
El ácido racémico de fórmula (7) puede resolverse en sus enantiómeros mediante la formación de una sal diastereomérica con una amina quiral. La amina quiral puede seleccionarse de un grupo de α -metilbencilamina, N-octil-D-glucamina, L-prolinol, cinconidina, cinconina, N- Boc-3-amino piperidina y 3-amino piperidina. Específicamente, la amina quiral es α -metilbencilamina. El ácido racémico de fórmula (7) y la amina quiral se disuelve en un disolvente adecuado en una condición adecuada. El disolvente puede seleccionarse de un grupo de

éteres, alcoholes, agua, hidrocarburos y mezclas de éstos. Específicamente, el disolvente se selecciona de un grupo de metanol, etanol, isopropanol, terc-butanol, dietil éter, diisopropil éter, metil terc-butil éter, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, tolueno, heptano, hexano, agua y mezcla de éstos. Más específicamente, el disolvente es un alcohol y lo más específicamente, el disolvente es isopropanol. La masa de la reacción se calienta hasta una temperatura de aproximadamente 40°C a aproximadamente 80°C y específicamente de aproximadamente 50°C a aproximadamente 70°C. Más específicamente, la masa de la reacción se calienta hasta una temperatura de aproximadamente 55°C a aproximadamente 65°C. La reacción se mantiene durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 2 horas y específicamente la masa de la reacción se mantiene durante aproximadamente 45 minutos a aproximadamente 1,5 horas. Más específicamente, la masa de la reacción se mantiene durante aproximadamente 1 hora. La masa de la reacción se enfría de aproximadamente 0°C a aproximadamente 30°C y específicamente la masa de la reacción se enfría de aproximadamente 15°C a aproximadamente 25°C. La masa de la reacción se mantiene a esta temperatura durante un periodo de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 10 horas. Específicamente, la masa de la reacción se mantiene a esta temperatura durante un periodo de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 8 horas y más específicamente la masa de la reacción se mantiene a esta temperatura durante un periodo de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 6 horas. La sal diastereomérica resultante de ácido (S)-3-(2,4-dihidroxifenil)-2-(4-hidroxifenil)propanoico se aísla por técnicas conocidas tales como filtración

La sal diastereomérica puede cristalizarse opcionalmente para proporcionar un producto puro. El disolvente para la cristalización puede seleccionarse de un grupo de metanol, etanol, isopropanol, terc-butanol, agua, acetato de etilo, acetona, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano y mezcla de éstos. Específicamente, el disolvente para la cristalización se selecciona de un grupo de metanol, etanol, isopropanol, terc-butanol, agua y mezcla de éstos. Más específicamente, el disolvente para la cristalización es una mezcla de isopropanol y agua. El sólido crudo se mezcla con el disolvente y se calienta de aproximadamente 40°C a aproximadamente 80°C y específicamente de aproximadamente 50°C a aproximadamente 70°C para disolver el sólido en el disolvente. Después de la disolución completa del sólido en el disolvente, la masa de la reacción se enfría de aproximadamente -30°C a aproximadamente 10°C y específicamente de aproximadamente -10°C a aproximadamente 0°C. El sólido resultante se filtra para rendir sal diastereomérica pura de ácido (S)-3-(2,4-dihidroxifenil)-2-(4-hidroxifenil)propanoico.

Una realización preferida de la presente solicitud se refiere a la sal de amina quiral de ácido (S)-3-(2,4-dihidroxifenil)-2-(4-hidroxifenil)propanoico en la que la amina quiral puede seleccionarse de un grupo de N-terc-butilbencilamina, N-bencilmetilamina, α -metilbencilamina, α -etilbencilamina, 2-amino-3-metilbutano, N-octil-D-glucamina, L-prolinol, cinconidina, cinconina, N-Boc-3-amino piperidina y 3-amino piperidina.

Otra realización preferida de la presente solicitud se refiere a la sal (S)- α -metilbencilamina del ácido (S)-3-(2,4-dihidroxifenil)-2-(4-hidroxifenil)propanoico de fórmula (8)



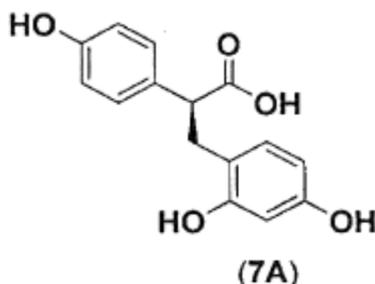
Otra realización preferida más de la presente solicitud se refiere a la sal (S)- α -metilbencilamina del ácido (S)-3-(2,4-dihidroxifenil)-2-(4-hidroxifenil)propanoico (8) sustancialmente pura. El compuesto de fórmula (8) sustancialmente puro significa que el compuesto tiene al menos aproximadamente 95% de pureza diastereomérica (exceso diastereomérico, d.e.) por HPLC. Específicamente, el compuesto de fórmula (8) tiene al menos 97% de pureza diastereomérica por HPLC y más específicamente el compuesto de fórmula (8) tiene más de aproximadamente 99% de pureza diastereomérica por HPLC.

Otra realización preferida más de la presente solicitud se refiere al uso de la sal diastereomérica del ácido (S)-3-(2,4-dihidroxifenil)-2-(4-hidroxifenil)propanoico para la preparación de (S)-equol (1).

Otra realización preferida de la presente solicitud se refiere al uso de la sal (S)- α -metilbencilamina del ácido (S)-3-(2,4-dihidroxifenil)-2-(4-hidroxifenil)propanoico de fórmula (8) para la preparación de (S)-equol (1).

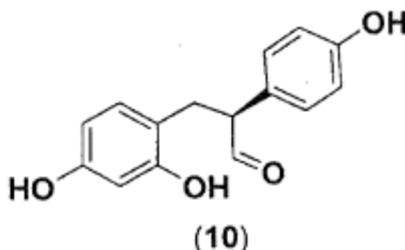
La sal de amina quiral del ácido (S)-3-(2,4-dihidroxifenil)-2-(4-hidroxifenil)propanoico en la que la amina quiral puede seleccionarse de un grupo de N-terc-butilbencilamina, N-bencilmetilamina, α -metilbencilamina, α -etilbencilamina, 2-amino-3-metilbutano, N-octil-D-glucamina, L-prolinol, cinconidina, cinconina, N-Boc-3-amino piperidina y 3-amino piperidina puede tratarse con un ácido adecuado en un disolvente adecuado para proporcionar ácido (S)-3-(2,4-dihidroxifenil)-2-(4-hidroxifenil)propanoico de fórmula (7A). Específicamente, la sal (S)- α -metilbencilamina del ácido

- (S)-3-(2,4-dihidroxifenil)-2-(4-hidroxifenil)propanoico de fórmula (8) puede tratarse con un ácido adecuado en un disolvente adecuado para proporcionar ácido (S)-3-(2,4-dihidroxifenil)-2-(4-hidroxifenil)propanoico de fórmula (7A). El ácido puede seleccionarse de un grupo de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido oxálico, ácido acético, ácido propiónico y ácido fosfórico. Específicamente, el ácido se selecciona de un grupo de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido nítrico. Más específicamente, el ácido es ácido clorhídrico. El disolvente puede seleccionarse de un grupo de ésteres, alcoholes, éteres, agua y mezcla de éstos. Específicamente, el disolvente es una mezcla de disolvente éster y agua. Más específicamente, el disolvente es una mezcla de acetato de etilo y agua. El disolvente orgánico se separa de la fase acuosa y se evapora en vacío para proporcionar ácido (S)-3-(2,4-dihidroxifenil)-2-(4-hidroxifenil)propanoico de fórmula (7A).
- 5
- 10 Una realización preferida de la presente solicitud se refiere a ácido (S)-3-(2,4-dihidroxifenil)-2-(4-hidroxifenil)propanoico de fórmula (7A)



- Otra realización preferida de la presente solicitud se refiere al uso de ácido (S)-3-(2,4-dihidroxifenil)-2-(4-hidroxifenil)propanoico de fórmula (7A) en la preparación de (S)-equol (1).
- 15 Otra realización preferida más de la presente solicitud se refiere a ácido (S)-3-(2,4-dihidroxifenil)-2-(4-hidroxifenil)propanoico (7A) sustancialmente puro. El compuesto de fórmula (7A) sustancialmente puro significa que el compuesto tiene al menos aproximadamente 95% de pureza enantiomérica (exceso enantiomérico, e.e.) por HPLC. Específicamente, el compuesto de fórmula (7A) tiene al menos 97% de pureza enantiomérica por HPLC y más específicamente el compuesto de fórmula (7A) tiene más de aproximadamente 99% de pureza enantiomérica por HPLC.
- 20
- El ácido de fórmula (7A) ópticamente activo se hace reaccionar con un agente reductor adecuado en presencia de un disolvente para proporcionar (S)-4-(3-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)propil)benceno-1,3-diol de fórmula (9). El agente reductor puede seleccionarse de un grupo de complejo de borano y sulfuro de dimetilo (BH₃-DMS), borohidruro de sodio, borohidruro de litio, hidruro de litio y aluminio, eterato de trifluoruro de boro (BF₃:Et₂O), hidruro de diisobutil aluminio y bis(2-metoxietoxi)aluminiohidruro de sodio (REDAL). Específicamente, el agente reductor es BH₃-DMS. El disolvente puede seleccionarse del grupo de metanol, etanol, 1,4-dioxano, tolueno, tetrahidrofurano, dietil éter, diisopropil éter y mezcla de éstos. Específicamente, el disolvente se selecciona de un grupo de 1,4-dioxano y tetrahidrofurano. Más específicamente, el disolvente es 1,4-dioxano. Una disolución que comprende el ácido de fórmula (7A) ópticamente activo en 1,4-dioxano se añade a una mezcla que comprende 1,4-dioxano y BH₃-DMS.
- 25
- 30 Alternativamente, la mezcla que comprende 1,4-dioxano y BH₃-DMS puede añadirse a la disolución que comprende el ácido de fórmula (7A) ópticamente activo en 1,4-dioxano. La masa de la reacción se calienta hasta una temperatura de 50°C a aproximadamente 200°C durante un periodo de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 10 horas. Específicamente, la masa de la reacción se calienta hasta una temperatura de 80°C a aproximadamente 150°C durante un periodo de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 8 horas y más específicamente la masa de la reacción se calienta hasta una temperatura de 90°C a aproximadamente 95°C
- 35 durante un periodo de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 6 horas.

Se ha observado sorprendentemente por los inventores de la presente solicitud que la masa de la reacción contiene aproximadamente 70% del alcohol de fórmula (9) deseado junto con aproximadamente 30% del aldehído de fórmula (10) correspondiente después de la terminación de la reacción



5 Con el fin de mejorar el rendimiento y calidad del producto requerido se añade otro agente reductor adecuado a la masa de la reacción antes del procesamiento. El agente reductor se selecciona de un grupo de borohidruro de sodio, borohidruro de litio y semejantes. Específicamente, otro agente reductor de la presente solicitud es borohidruro de sodio. La reacción se mantiene durante un periodo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 3 horas después de la adición del agente reductor. Específicamente, la masa de la reacción se mantiene durante un periodo
10 de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 horas. La masa de la reacción se para con ácido clorhídrico diluido y se extrae con un disolvente orgánico no miscible en agua. El disolvente orgánico no miscible en agua puede seleccionarse de un grupo de tolueno, cloroformo, diclorometano, metil terc-butil éter, dietil éter y acetato de etilo. Específicamente, el disolvente orgánico no miscible en agua es acetato de etilo. El disolvente orgánico se retira por destilación hasta aproximadamente 1 a aproximadamente 2 volúmenes y se añade diclorometano al producto.
15 La masa de la reacción se mantiene de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 10 horas y específicamente se mantiene de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 6 horas. El sólido precipitado se aísla por filtración para rendir (S)-4-(3-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)propil)benceno-1,3-diol de fórmula (9).

El alcohol de fórmula (9) puede ciclarse bajo condiciones de Mitsunobu para proporcionar (S)-equol (1). El disolvente usado para la reacción puede seleccionarse de un grupo de tetrahidrofurano, diisopropil éter, 1,4-dioxano, metil terc-butil éter, dimetil formamida, dimetil acetamida y mezcla de éstos. Específicamente, el disolvente es tetrahidrofurano. A la masa de la reacción que comprende el alcohol de fórmula (9), se añade trifenil fosfina y disolvente adecuado, derivado alquilo de azodicarboxilato. La adición de azodicarboxilato puede ser en un único lote o en varias partes. El derivado alquilo de azodicarboxilato se selecciona de un grupo de azodicarboxilato de diisopropilo, azodicarboxilato de dietilo y semejantes. Específicamente, el derivado alquilo de azodicarboxilato es azodicarboxilato de diisopropilo.
20 La masa de la reacción se mantiene a una temperatura de aproximadamente 5°C a aproximadamente 25°C durante un periodo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 3 horas. Específicamente, la masa de la reacción se mantiene a una temperatura de aproximadamente 15°C a aproximadamente 20°C durante un periodo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 horas. La masa de la reacción se para con una disolución acuosa de hidróxido de litio y se extrae con un disolvente orgánico no miscible en agua para eliminar los subproductos. El disolvente orgánico no miscible en agua puede seleccionarse de un grupo de acetato de etilo, dietil éter, metil terc-butil éter, tolueno y cloroformo. Específicamente, el disolvente orgánico no miscible en agua es metil terc-butil éter. La capa acuosa se acidifica con un ácido. El ácido puede seleccionarse de un grupo de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido propiónico. Específicamente, el ácido es ácido clorhídrico diluido. El pH de la capa acuosa se ajusta de aproximadamente pH 0,5 a aproximadamente pH 5. Específicamente, el pH de la capa acuosa se ajusta de aproximadamente pH 1 a aproximadamente pH 4. La masa de la reacción se mantiene de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 10 horas. Específicamente, la masa de la reacción se mantiene de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 8 horas. Más específicamente, la masa de la reacción se mantiene de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 6 horas. El sólido se aísla por filtración para proporcionar (S)-equol (1). El sólido aislado se lava como una suspensión opcionalmente con un disolvente para proporcionar un producto purificado. El disolvente adecuado se selecciona de un grupo de metanol, etanol, isopropanol, terc-butanol, acetona, THF, 1,4-dioxano, agua, ácido acético, ácido propiónico y mezcla de éstos. Específicamente, el disolvente se selecciona de un grupo de metanol, etanol, isopropanol, terc-butanol, acetona, agua y mezcla de éstos. Más específicamente, el disolvente es una mezcla de isopropanol y agua. La masa de la reacción se mantiene durante un periodo de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 20 horas. Específicamente, la masa de la reacción se mantiene durante un periodo de aproximadamente 7 horas a aproximadamente 15 horas y más específicamente se mantiene durante un periodo de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 14 horas. El sólido se aísla por filtración para proporcionar (S)-equol (1).
30
35
40
45

El procedimiento de la presente solicitud ha proporcionado (S)-equol (1) con un rendimiento mejorado y una pureza química así como enantiomérica mejorada cuando se mide por la técnica de HPLC. El procedimiento de la presente solicitud proporciona más de aproximadamente 22% de rendimiento global, mucho mejor que los procedimientos de la técnica anterior.
50

El (S)-equol (1) obtenido por un procedimiento de la presente solicitud tiene una pureza química de más de

aproximadamente 95% cuando se mide por la técnica de HPLC. Específicamente, el (S)-equol (1) obtenido por un procedimiento de la presente solicitud tiene más de aproximadamente 97% de pureza y más específicamente el (S)-equol (1) obtenido por un procedimiento de la presente solicitud tiene más de aproximadamente 98% de pureza.

5 El (S)-equol (1) obtenido por un procedimiento de la presente solicitud tiene una pureza enantiomérica de más de aproximadamente 95% cuando se mide por la técnica de HPLC. Específicamente, el (S)-equol (1) obtenido por un procedimiento de la presente solicitud tiene más de aproximadamente 97% de pureza enantiomérica y más específicamente el (S)-equol (1) obtenido por un procedimiento de la presente solicitud tiene más de aproximadamente 99% de pureza enantiomérica.

10 Determinadas realizaciones específicas se explicarán adicionalmente en los ejemplos siguientes, que se proporcionan sólo para el propósito de ilustración, y el alcance de esta solicitud no está limitado a éstos.

Ejemplo 1: Síntesis de acetato de 4-(7-acetoxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)fenilo (3)

15 A una mezcla de ácido 4-hidroxifenil acético (50 g) y 2,4-dihidroxibenzaldehído (45,46 g) se añadieron anhídrido acético (250 mL) y diisopropiletilamina (200 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 115-120°C durante aproximadamente 40 ± 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT y se añadió agua (1.000 mL). La masa de la reacción se mantuvo a RT durante 4-5 horas. El sólido se retiró por filtración, se lavó con agua (250 mL) y se secó a 70-75°C durante 12-14 horas para rendir el compuesto del título.

Rendimiento: 103 g

¹H RMN 400 MHz, CDCl₃ δ: 2,33 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 7,06-7,09 (dd, , J=8,4 Hz, J=2,4 Hz 1H), 7,15-7,20 (m, 3H), 7,54 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,71-7,75 (m, 2H), 7,79 (s, 1H).

20 MS: *m/z* = 339,20 [M+1].

Ejemplo 2: Síntesis de 7-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-2H-cromen-2-ona (4)

25 A una disolución de acetato de 4-(7-acetoxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)fenilo de fórmula (3) (80 g) en DMF (400 mL) se añadió una disolución acuosa de hidróxido de litio (29,8 g, 0.71 moles) a RT y se mantuvo a 60-70°C durante 1-2 horas. Después de la terminación de la reacción, se añadieron agua (800 mL) y ácido clorhídrico diluido (112 mL) a la masa de la reacción. La masa de la reacción se mantuvo a RT durante 1-2 horas. El sólido se filtró y se secó a 70-75°C durante 6-8 horas para rendir el compuesto del título.

Rendimiento: 57 g

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 6.75 (d, J=1,6 Hz, 1H), 6,79-6,83 (m, 3H), 7,53-7,58 (m, 3H), 8,02 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 10,55 (s, 1H).

30 MS: *m/z* = 255,10 [M+1].

Ejemplo 3: Síntesis de 7-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)croman-2-ona (5) y 3-(2,4-dihidroxifenil)-2-(4-hidroxifenil)propanoato de metilo (6)

35 A una disolución de 7-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-2H-cromen-2-ona (4) (57 g) en DMF (320 mL) y metanol (320 mL), se añadió paladio-carbón (6,4 g). La mezcla de reacción se hidrogenó a 8-10 bares de presión de hidrógeno a 60-65°C durante 12-16 horas hasta que la reacción se completó. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT y se retiró por filtración el paladio-carbón. El filtrado se retiró por destilación en vacío por debajo de 55°C hasta 5 volúmenes, y la mezcla de reacción concentrada cruda se tomó para la etapa siguiente del procedimiento sin ningún procesamiento o purificaciones adicionales

Datos espectrales de 7-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)croman-2-ona (5):

40 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,98-3,03 (m, 1H), 3,16-3,22 (m, 1H), 4,01-4,04 (m, 1H), 6,46 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,52-6,54 (dd, , J=8,4 Hz, J=2,0 Hz 1H), 6,70 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,06-7,08 (m, 3H), 9,36 (s, 1H), 9,63 (s, 1H).

MS: *m/z* = 257,20 [M+1].

Datos espectrales de 3-(2,4-dihidroxifenil)-2-(4-hidroxifenil)propanoato de metilo (6):

45 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,73-2,78 (m, 1H), 2,97-3,03 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,79-3,82 (m, 1H), 6,00-6,03 (dd, J=7,6 Hz, J=1,6 Hz 1H), 6,23 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,61- 6,68 (m, 3H), 7,04 (d, J=8,4 Hz, 2H), 8,96 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,30 (s, 1H).

MS: *m/z* = 289,20 [M+1].

Ejemplo 4: Síntesis de ácido 3-(2,4-dihidroxifenil)-2-(4-hidroxifenil)propanoico (7)

Se añadió hidróxido de potasio (39,76 g) en agua (800 mL) a la masa cruda obtenida del ejemplo 3 a por debajo de 20°C. Después de la terminación de la reacción, el pH de la masa de reacción se ajustó a 2-3 usando ácido clorhídrico diluido. El producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 400 mL). La capa orgánica se lavó con disolución de salmuera al 10% (800 mL). La capa orgánica se retiró por destilación en vacío por debajo de 45°C hasta 1-1,5 volúmenes, y la mezcla de reacción concentrada cruda se tomó para la etapa siguiente del procedimiento sin ningún procesamiento o purificación adicional.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,67-2,72 (m, 1H), 2,96-3,01 (m, 1H), 3,68-3,72 (m, 1H), 6,01-6,03 (dd, J=8,0 Hz, J=2,4 Hz 1H), 6,23 (d, J=2,8 Hz, 1H), 6,64-6,68 (m, 3H), 7,05 (d, J=8,4 Hz, 2H), 8,96 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 11,00-12,90 (b, 1H).

MS: m/z = 275,20 [M+1].

Ejemplo 5: Síntesis de la sal de (S)-α-metilbencilamina del ácido (S)-3-(2,4-dihidroxifenil)-2-(4-hidroxifenil)propanoico (8)

Se añadió isopropil alcohol (IPA, 1.040 mL) a la masa cruda obtenida del ejemplo 4 y se retiró por destilación en vacío por debajo de 45°C hasta 11-12 volúmenes. Se añadió (S)-(-)-α-metil bencil amina (25,7 g) a la masa de la reacción. La masa de la reacción se calentó hasta 55-65°C y se mantuvo durante 1 hr. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT y se mantuvo a esta temperatura durante 5-6 horas. El producto se retiró por filtración y el producto crudo se tomó en una mezcla de IPA (5 vol) y agua (5 vol). La masa de la reacción se calentó hasta 55-65°C y se mantuvo durante 1 hr. La mezcla de reacción se enfrió hasta -10°C y se mantuvo a esta temperatura durante 5-6 horas. El sólido se retiró por filtración y se secó a 70-75°C durante 6-8 horas para rendir el compuesto del título.

Rendimiento: 26 g

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,04 (d, J=6,4 Hz, 1H), 1,32 (d, J=8,0 Hz, 3H), 3,01-3,07 (m, 1H), 3,46-3,51 (m, 2H), 4,10-4,15 (m, 1H), 6,04-6,07 (dd, J=8,4 Hz, J=2,4 Hz 1H), 6,17 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,63-6,69 (m, 3H), 7,06 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,24-7,41 (m, 5H), 8,20-9,60 (b, 3H).

Pureza Quiral (por HPLC): 99,5% d.e.

Ejemplo 6: Síntesis de la sal de (S)-3-aminopiperidina del ácido (S)-3-(2,4-dihidroxifenil)-2-(4-hidroxifenil)propanoico (8A)

Se añadió IPA (20 mL) a la masa cruda obtenida del ejemplo 4 y se retiró por filtración en vacío por debajo de 45°C hasta 10 volúmenes. Se convirtió hidrocloreto de (S)-(-)-aminopiperidina (0,602 g) *in-situ* en la base libre con hidróxido de sodio metanólico (0,27 g) en metanol (15 mL), y el metanol se retiró por destilación completamente. Al residuo, se añadió disolución en IPA del ácido de fórmula (7) y la masa de la reacción se calentó hasta 55-65°C y se mantuvo durante 1 hr. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT y se mantuvo a esta temperatura durante 5-6 horas. El sólido se retiró por filtración, se lavó con IPA (1 mL) y se secó a 70-75°C durante 6-8 horas para rendir el compuesto del título.

Rendimiento: 0.51 g

Pureza Quiral (por HPLC): 64,8% d.e.

Ejemplo 7: Síntesis de la sal de cinchonina del ácido (S)-3-(2,4-dihidroxifenil)-2-(4-hidroxifenil)propanoico (8B)

Se añadió IPA (20 mL) a la masa cruda obtenida del ejemplo 4 y se retiró por destilación en vacío por debajo de 45°C hasta 9-10 volúmenes. Se añadió cinchonina (1,03 g) a la masa de la reacción. La masa de la reacción se calentó hasta 55-65°C y se mantuvo durante 1 hr. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT y se mantuvo a esta temperatura durante 5-6 horas. El producto se retiró por filtración, se lavó con IPA (1 mL) y se secó a 70-75°C durante 6-8 horas para rendir el compuesto del título.

Rendimiento: 0,26 g

Pureza Quiral (por HPLC): 36,9% d.e.

Ejemplo 8: Síntesis de (S)-4-(3-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)propil)benceno-1,3- diol (9)

Se añadió ácido clorhídrico diluido (25 mL) a una mezcla de compuesto de fórmula (8A) (50 g) en acetato de etilo (250 mL) y agua (250 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (150 mL). La capa orgánica combinada se lavó con disolución de salmuera al 10% (150 mL). La capa orgánica se retiró por destilación en vacío por debajo de 45°C hasta 1-1,5 volúmenes y se re-destiló con 1,4-dioxano (2 x 50 mL) para rendir ácido (S)-3-(2,4-dihidroxifenil)-2-(4-hidroxifenil)propanoico como residuo. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano (400 mL). Se añadió lentamente en una mezcla de BH₃:DMS (252 mL) en 1,4-dioxano (250 mL). Después de terminar la adición, la masa de la reacción se mantuvo a 90-95°C durante 5-6 horas. Una vez la reacción se completó, la masa de la reacción se enfrió hasta

- 5 RT y se añadieron metanol (150 mL) y borohidruro de sodio (3,58 g). La masa de la reacción se mantuvo a RT durante 1-2 horas. Después de la terminación de la reacción, la masa de la reacción se acidificó con ácido clorhídrico diluido (25 mL) y se retiró por destilación en vacío hasta aproximadamente 5 volúmenes. Se añadió aproximadamente 20% de disolución de salmiera (250 mL) en la masa de reacción anterior y se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 mL). La capa orgánica se lavó con disolución de bicarbonato seguido de disolución de salmuera. La capa orgánica se retiró por destilación en vacío por debajo de 50°C hasta 1-2 volúmenes y se añadió diclorometano (500 mL). La masa de la reacción se mantuvo a RT durante 5-6 horas. El sólido se retiró por filtración y se secó a 85-90°C durante 10-12 horas para rendir el compuesto del título.

Rendimiento: 24 g

- 10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,77-2,89 (m, 2H), 3,45 (t, $J=5,2$ Hz 2H), 4,39 (t, $J=5,6$ Hz 1H), 5,99-6,02 (dd, $J=8,0$ Hz, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,20 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J=8,4$ Hz, 3H), 6,95 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 8,85 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 9,01(s, 1H).

MS: m/z = 261,20 [M+1].

Ejemplo 9: Síntesis de (S)-equol (1)

- 15 A una mezcla de alcohol de fórmula (9) (50 g) y trifenil fosfina (151 g) en THF (2,5 L) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (116,5 g) en THF (500 mL) a 15-20°C y se mantuvo a esta temperatura durante 1-2 horas. Se añadió aproximadamente 5% de disolución de hidróxido de litio (1.000 mL) en la masa de la reacción y se extrajo con MTBE (3 x 750 mL) para eliminar las impurezas orgánicas. El pH de la capa acuosa se ajustó a 1-4 mediante ácido clorhídrico diluido (250 mL). La masa de la reacción se mantuvo a RT durante 5-6 horas y el producto se retiró por
20 filtración. El producto crudo se tomó con IPA (7,5 vol) y se añadió agua (22,5 vol). La masa de la reacción se mantuvo a RT durante 12-14 horas. El sólido se filtró y se secó a 50-55°C durante 10-12 horas para rendir el compuesto del título.

Rendimiento: 36 g

Pureza química (por HPLC): 98,9%.

- 25 Pureza quiral (por HPLC): 99,7% e.e.

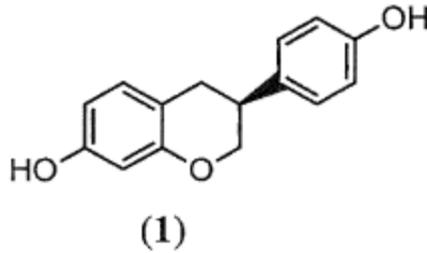
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,50-2,87 (m, 2H), 2,97-3,34 (m, 1H), 3,86-3,92 (m, 1H), 4,13-4,16 (m, 1H), 6,18 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,27-6,29 (dd, $J=8,0$ Hz, $J=2,0$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,86 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 9,14 (s, 1H), 9,26 (s, 1H).

MS: m/z = 243,10 [M+1].

- 30

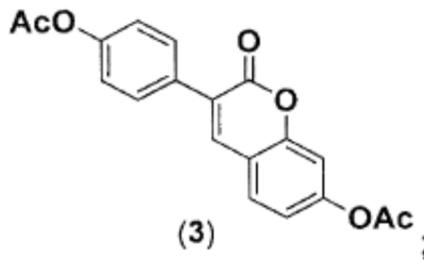
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de (S)-equol (1)

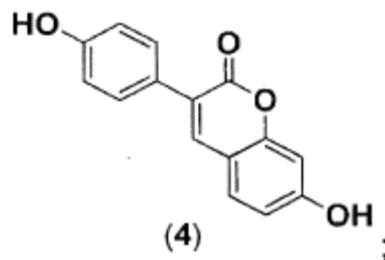


que comprende:

5 (a) hacer reaccionar ácido 4-hidroxi fenil acético y 2,4-dihidroxi benzaldehído en presencia de un anhídrido de ácido y una base para proporcionar acetato de 4-(7-acetoxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)fenilo de fórmula (3)

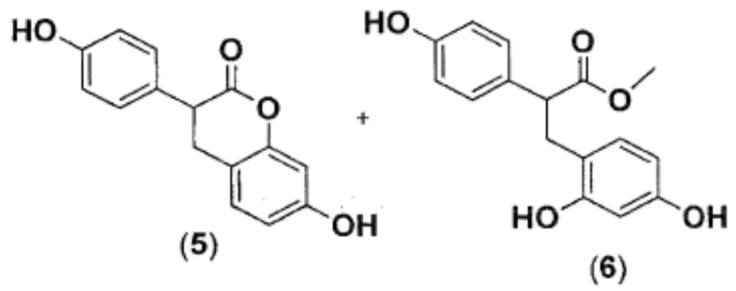


(b) hidrolizar los grupos acetilo de acetato de 4-(7-acetoxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)fenilo de fórmula (3) en presencia de una base para proporcionar 7-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-2H-cromen-2-ona de fórmula (4)



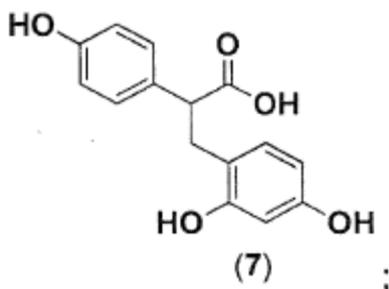
10

(c) hidrogenar 7-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-2H-cromen-2-ona de fórmula (4) para proporcionar una mezcla de 7-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-2H-croman-2-ona de fórmula (5) y 3-(2,4-dihidroxifenil)-2-(4-hidroxifenil)propanoato de metilo de fórmula (6)

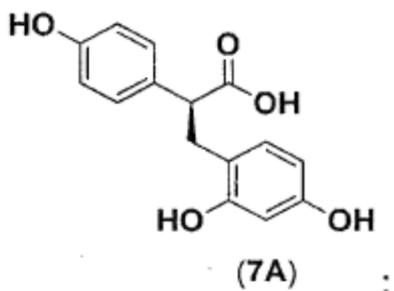


15

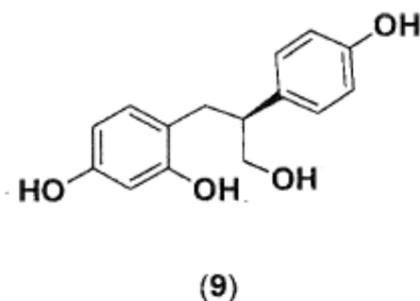
(d) hidrolizar la mezcla de 7-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-2H-croman-2-ona de fórmula (5) y 3-(2,4-dihidroxifenil)-2-(4-hidroxifenil)propanoato de metilo de fórmula (6) con una base para proporcionar ácido 3-(2,4-dihidroxifenil)-2-(4-hidroxifenil)propanoico de fórmula (7)



5 (e) resolver el ácido 3-(2,4-dihidroxifenil)-2-(4-hidroxifenil)propanoico de fórmula (7) en su isómero (S) correspondiente (7A) mediante la formación de sal diastereomérica con una amina quiral



(f) reducir el ácido (S)-3-(2,4-dihidroxifenil)-2-(4-hidroxifenil)propanoico de fórmula (7A) para proporcionar (S)-4-(3-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)propil)benceno-1,3-diol de fórmula (9)



10

y

(g) ciclar (S)-4-(3-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)propil)benceno-1,3-diol de fórmula (9) para proporcionar (S)-equol (1).

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el anhídrido de ácido de la etapa (a) es anhídrido acético.

3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la base de la etapa (a) es diisopropiletilamina.

15 4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la base de la etapa (b) es hidróxido de litio.

5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la hidrogenación de la etapa (c) se realiza en presencia de un catalizador heterogéneo.

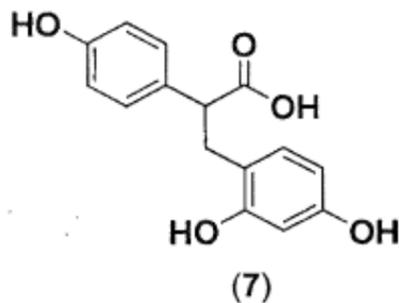
6. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que el catalizador heterogéneo es paladio sobre carbón.

7. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la base de la etapa (d) es hidróxido de potasio.

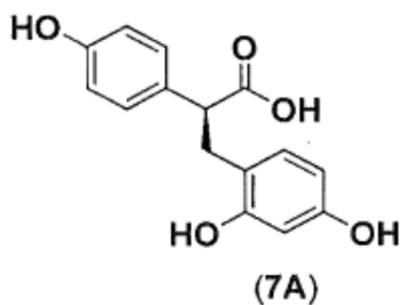
20 8. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la amina quiral de la etapa (e) se selecciona de un grupo de N-terc-butilbencilamina, N-bencilmetilamina, α-metilbencilamina, α-etil-bencilamina, 2-amino-3-metilbutano, N-octil-D-glucamina, L-prolinol, cinconidina, cinconina, N-Boc-3-amino piperidina y 3-amino piperidina.

9. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el agente reductor de la etapa (f) es complejo borano y sulfuro de dimetilo (BH₃-DMS).

10. Un compuesto, ácido 3-(2,4-dihidroxifenil)-2-(4-hidroxifenil)propanoico de fórmula (7)



5 11. Un compuesto, ácido (S)-3-(2,4-dihidroxifenil)-2-(4-hidroxifenil)propanoico de fórmula (7A)



12. Uso de ácido (S)-3-(2,4-dihidroxifenil)-2-(4-hidroxifenil)propanoico de fórmula (7A) para la preparación de (S)-equol (1).

10 13. Un compuesto, sal (S)-α-metilbencilamina del ácido (S)-3-(2,4-dihidroxifenil)-2-(4-hidroxifenil)propanoico de fórmula (8)

