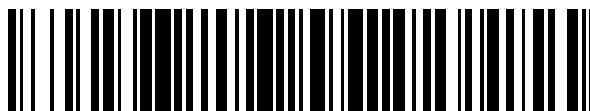


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 691 845**

51 Int. Cl.:

A01N 43/04 (2006.01)

C07H 15/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.06.2014 PCT/US2014/041636**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.12.2014 WO14200964**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2014 E 14811683 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.07.2018 EP 3007557**

54 Título: **Preparación de (S,S)-secoisolariciresinol diglucósido y (R,R)-secoisolariciresinol diglucósido**

30 Prioridad:

10.06.2013 US 201361833258 P

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

28.11.2018

73 Titular/es:

**THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA (50.0%)
3160 Chestnut Street, Suite 200
Philadelphia, PA 19104-6283, US y
THE SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE (50.0%)**

72 Inventor/es:

**CHRISTOFIDOU-SOLOMIDOU, MELPO;
NICOLAOU, KYRIACOS C.;
VALIULIN, ROMAN A.;
SIMMONS, NICHOLAS y
HERETSCH, PHILIPP M.**

74 Agente/Representante:

CAMPELLO ESTEBARANZ, Reyes

ES 2 691 845 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

Preparación de (S,S)-secoisolariciresinol diglucósido y (R,R)-secoisolariciresinol diglucósido

5 CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere a procesos para preparar (S,S)-secoisolariciresinol diglucósido y (R,R)-secoisolariciresinol diglucósido, así como composiciones que comprenden los mismos.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La radiación ionizante produce una amplia gama de efectos perjudiciales en los organismos vivos. Los seres humanos están expuestos a la radiación durante los procedimientos radiológicos de diagnóstico y terapéuticos, cuando se utilizan dispositivos de electrones, por radiación de fondo de accidentes nucleares, y durante los viajes aéreos y espaciales. Los desarrollos globales actuales han establecido además el terrorismo como un medio peligroso por el cual un gran número de personas pueden estar expuestas a cantidades letales de radiación. Por lo tanto, es de gran importancia identificar los agentes radioprotectores que pueden administrarse antes de la exposición a la radiación y como tratamiento después de la exposición radiactiva.

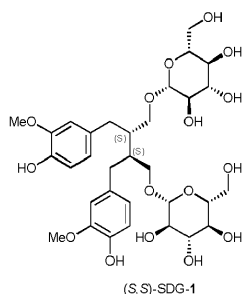
Los productos naturales y sus análogos se consideran cada vez más como pistas prometedoras para el descubrimiento y desarrollo de radioprotectores. Ambos enantiómeros (2R,3R) y (2S,3S) de secoisolariciresinol y meso-secoisolariciresinol se han detectado en plantas, pero solamente el isómero (2R,3R)-[(-)secoisolariciresinol] aparece de forma abundante. Aunque este compuesto está disponible por extracción de la linaza, la purificación posterior necesaria es un proceso no trivial y tedioso. Por consiguiente, existe la necesidad de desarrollar una síntesis corta y enantioselectiva para preparar secoisolariciresinol enantiopuro a partir de materiales comerciales fácilmente disponibles.

Sadiq, et al. (Mol. Cell Biochem. 2013, 373, 179-187) evalúa el potencial antioxidante mejorador *in vitro* e *in vivo* de la secoisolariciresinol diglucósido. Ford, et al. (J. Nat. Prod. 2001, 64, 1388-1397) investiga la ruta biosintética de los oligómeros de lignina ligados a secoisolariciresinol diglucósido-hidroximetil glutaril éster quimiopreventivos en el cáncer de lino. El documento EP 2514426 A1 se refiere a compuestos para el tratamiento de procesos inflamatorios implicados en numerosas enfermedades tales como enfermedades inflamatorias intestinales. Schmidt, et al. (J. Carbohydrate Chem. 1985, 4(2), 141-169) estudian O-(α -D-glucopiranosil)tricloraacetimidato como donante de glucosilo.

35

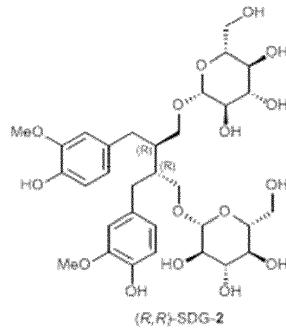
RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula ((S,S)-SDG-1) ((S,S)-secoisolariciresinol diglucósidos-1)



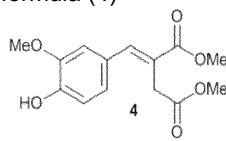
40

o un compuesto de fórmula (R,R)-SDG-2

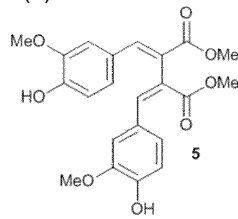


comprendiendo el proceso:

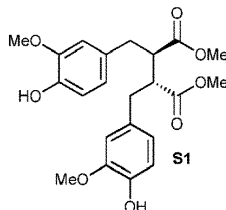
(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (4)



5 con vainillina mediante una reacción de condensación de Stobbe seguida de una reacción de esterificación para preparar el compuesto de fórmula (5)



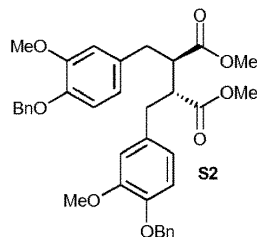
(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (5) con un agente reductor para preparar un compuesto de fórmula (S1)



10

en la que, opcionalmente, dicho agente reductor es H₂ y Pd/C;

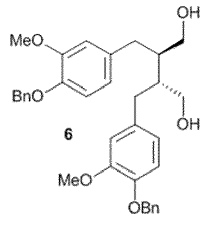
(c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (S1) con un agente de bencilación para preparar un compuesto de fórmula (S2)



15

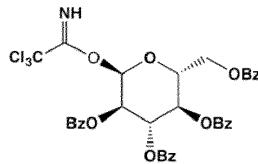
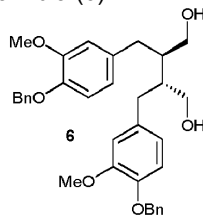
en la que, opcionalmente, dicho agente de bencilación es BnBr y NaH;

(d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (S2) con un agente reductor para preparar un compuesto de fórmula (6)

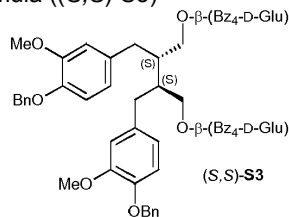


en la que, opcionalmente, dicho agente reductor es hidruro de litio y aluminio (LAH) en THF;
(e) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (6)

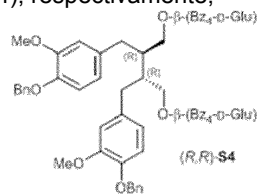
5 con un compuesto de fórmula (7)



para preparar un compuesto de fórmula ((S,S)-S3)

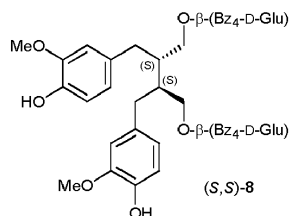


o un compuesto de fórmula ((R,R)-S4), respectivamente,



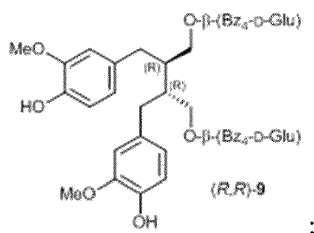
10

(f) escindir los éteres bencílicos del compuesto de fórmula ((S,S)-S3) y los éteres bencílicos del compuesto de fórmula ((R,R)-S4), seguido de un procedimiento de separación para preparar un compuesto de fórmula ((S,S)-8)



15

o un compuesto de fórmula ((R,R)-9), respectivamente,



y

(g) desproteger el compuesto de fórmula ((S,S)-8) o el compuesto de fórmula ((R,R)-9) para preparar el compuesto de fórmula ((S,S)-SDG-1) o el compuesto de fórmula ((R,R)-SDG-2), respectivamente.

5

En una realización, la reacción de la etapa (e) se realiza en presencia de un ácido de Lewis, tal como TMSOTf.

En una realización, la reacción de la etapa (e) se realiza en presencia de tamices moleculares activados.

10

En una realización, el procedimiento de separación se realiza usando cromatografía preparativa de capa fina.

En una realización, la desprotección de la etapa (g) se realiza en una solución de NaOMe y MeOH.

15

En una realización, la reacción de condensación de Stobbe se realiza en MeOH y en presencia de litio. El litio puede estar en forma de alambres de litio.

20

En una realización, el compuesto de fórmula (4) se prepara por el proceso que comprende hacer reaccionar vainillina con succinato de metilo a través de una reacción de condensación de Stobbe, seguida de una reacción de esterificación. En una realización, la reacción de condensación de Stobbe se realiza en MeOH y en presencia de cables de litio.

25

Otras características y ventajas de la presente invención se harán evidentes a partir de los siguientes ejemplos de descripción detallada y las figuras.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La **Figura 1** representa una representación ORTEP de compuesto dihidroxi **6**.

30

La **Figura 2** ilustra el poder reductor de (S,S)-SDG-1 y (R,R)-SDG-2 sintéticos. El aumento de la absorbancia a 700 nm indica un aumento del poder reductor. Los resultados se presentan como media \pm desviación estándar ($n = 3$). $*p < 0,05$ significativamente menor que (S,S)-SDG-1 natural, (R,R)-SDG-2 sintético, y (S,S)-SDG-1 sintético; $**p < 0,05$ significativamente mayor que (R,R)-SDG-2 sintético, (S,S)-SDG-1 sintético, ácido ascórbico y α -tocoferol.

35

La **Figura 3** ilustra el poder reductor de (S,S)-SDG-1 y (R,R)-SDG-2 sintéticos. La velocidad de reacción es lineal en el intervalo de concentración de 1-100 μ M. La ecuación de la regresión lineal se utilizó para determinar la CE_{50} . Los resultados se presentan como media \pm desviación estándar ($n = 3$). (S,S)-SDG-1 natural, (R,R)-SDG-2 sintético, y (S,S)-SDG-1 sintético no eran significativamente diferentes entre sí. $*p < 0,05$ significativamente mayor que (S,S)-SDG-1 natural, (R,R)-SDG-2 sintético, y (S,S)-SDG-1 sintético.

40

La **Figura 4** representa la actividad de captura de radicales libres de DPPH de (S,S)-SDG-1 natural, (S,S)-SDG-1 sintético y (R,R)-SDG-2, ácido ascórbico, y α -tocoferol. La actividad de captura de radicales se midió como una disminución en la absorbancia de DPPH a 517 nm. Los resultados se presentan como media \pm desviación estándar ($n = 3$). $*p < 0,05$ significativamente inferior que todos los demás componentes, $**p < 0,05$ significativamente inferior que (S,S)-SDG-1 natural.

45

La **Figura 5** representa la actividad de captura de radicales libres de DPPH de (S,S)-SDG-1 natural, (S,S)-SDG-1 sintético y (R,R)-SDG-2, ácido ascórbico, y α -tocoferol. La ecuación de la regresión lineal se utilizó para determinar la CE_{50} . La velocidad de reacción es lineal en el intervalo de concentración de 1-100 μ M. Los resultados se presentan como media \pm desviación estándar ($n = 3$). (S,S)-SDG-1 natural, (R,R)-SDG-2 sintético, (S,S)-SDG-1 sintético, y α -tocoferol no eran significativamente diferentes. $*p < 0,05$ significativamente superior que (S,S)-SDG-1 natural, (R,R)-SDG-2 sintético, (S,S)-SDG-1, sintético, y α -tocoferol.

50

La **Figura 6** muestra los espectros de 1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) y ^{13}C RMN (150 MHz, $CDCl_3$) del

compuesto 4.

La **Figura 7** muestra los espectros de ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) y ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3) del compuesto 5.

5

La **Figura 8** muestra los espectros de ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) y ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3) del compuesto S1.

La **Figura 9** muestra los espectros de ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) y ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3) del compuesto S2.

La **Figura 10** muestra los espectros de ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) y ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3) del compuesto 6.

10

La **Figura 11** muestra los espectros de ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) y ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3) de 1:1 de (S,S)-S3/(R,R)-S4.

La **Figura 12** muestra los espectros de ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) y ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3) del compuesto (S,S)-8.

La **Figura 13** muestra los espectros de ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) y ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3) del compuesto (R,R)-9.

15

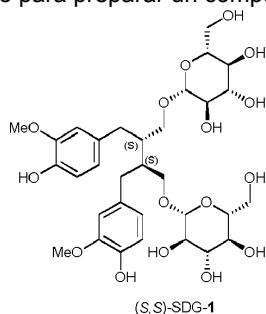
La **Figura 14** muestra los espectros de ^1H RMN (600 MHz, CD_3OD) y ^{13}C RMN (150 MHz, CD_3OD) del compuesto (S,S)-SDG-1.

La **Figura 15** muestra los espectros de ^1H RMN (600 MHz, CD_3OD) y ^{13}C RMN (150 MHz, CD_3OD) del compuesto (R,R)-SDG-2.

20

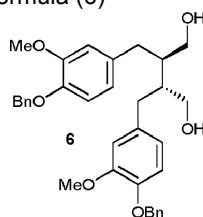
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula ((S,S)-SDG-1)

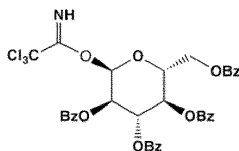


25 comprendiendo las etapas finales del proceso:

(e) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (6)

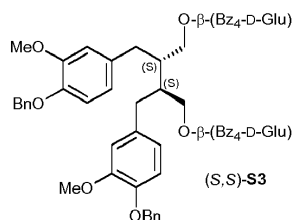


con un compuesto de fórmula (7)

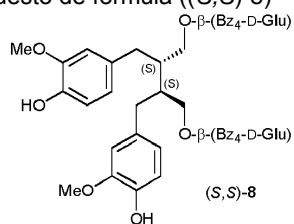


30

para preparar un compuesto de fórmula ((S,S)-S3)



(f) escindir los éteres bencílicos del compuesto de fórmula ((S,S)-S3), seguido de un procedimiento de separación para preparar un compuesto de fórmula ((S,S)-8)



5 y
(g) desproteger el compuesto de fórmula ((S,S)-8) para preparar el compuesto de fórmula ((S,S)-SDG-1).

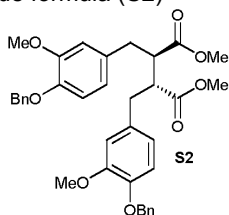
En algunas realizaciones, dicha reacción se realiza en presencia de un ácido Lewis. En ciertas realizaciones, dicho ácido de Lewis es TMSOTf. En algunas realizaciones, dicha reacción se realiza en presencia de tamices moleculares activados.

En algunas realizaciones, dicha escisión se realiza en MeOH en presencia de H₂ y Pd/C.

En algunas realizaciones, dicho procedimiento de separación se realiza usando cromatografía preparativa de capa fina.

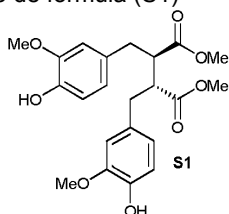
En algunas realizaciones, dicha desprotección se realiza en una solución de NaOMe y MeOH.

En esta invención, el proceso comprende además la etapa anterior (d) de preparación de dicho compuesto de fórmula (6) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (S2)



con un agente reductor para preparar el compuesto de fórmula (6). En algunas realizaciones, dicho agente reductor es hidruro de litio y aluminio (LAH) en THF.

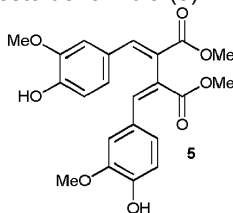
25 En esta invención, el proceso aún comprende además la etapa anterior (c) de preparación de dicho compuesto de fórmula (S2) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (S1)



con un agente de bencilación para preparar el compuesto de fórmula (S2). En algunas realizaciones, dicho agente de bencilación es BnBr y NaH.

30 En esta invención, el proceso todavía comprende además la etapa anterior (b) de preparación de dicho compuesto

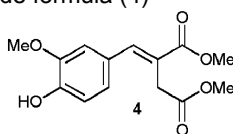
de fórmula (S1) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (5)



con un agente reductor para preparar el compuesto de fórmula (S1). En algunas realizaciones, dicho agente reductor es H₂ y Pd/C.

5

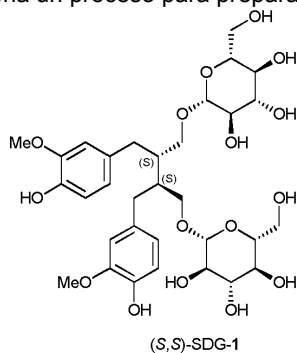
En esta invención, el proceso comprende también la etapa anterior (a) de preparación de dicho compuesto de fórmula (5) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (4)



10 con vainillina mediante una reacción de condensación de Stobbe seguida de una reacción de esterificación para preparar el compuesto de fórmula (5). En algunas realizaciones, dicha reacción de condensación de Stobbe se realiza en MeOH y en presencia de litio (por ejemplo, alambres de litio). En algunas realizaciones, dicha reacción de esterificación se realiza con MeOH en presencia de H₂SO₄.

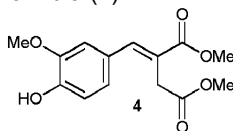
15 En algunas realizaciones, dicho compuesto de fórmula (4) se prepara por el proceso que comprende hacer reaccionar vainillina con succinato de metilo a través de una reacción de condensación de Stobbe, seguida de una reacción de esterificación. En algunas realizaciones, dicha reacción de condensación de Stobbe se realiza en MeOH y en presencia de cables de litio. En algunas realizaciones, dicha reacción de esterificación se realiza con MeOH en presencia de H₂SO₄.

20 Por lo tanto, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula ((S,S)-SDG-1)



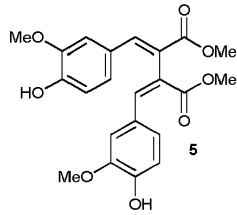
comprendiendo el proceso:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (4)

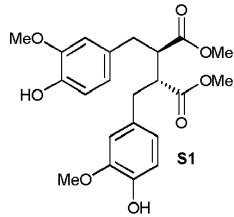


25

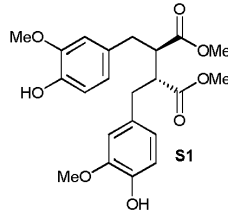
con vainillina mediante una reacción de condensación de Stobbe seguida de una reacción de esterificación para preparar un compuesto de fórmula (5)



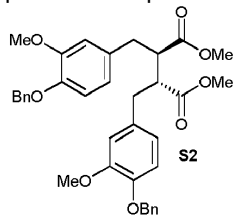
(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (5) con un agente reductor para preparar un compuesto de fórmula (S1)



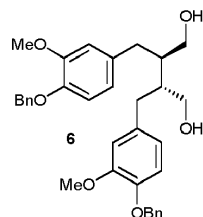
5 (c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (S1)



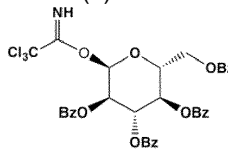
con un agente de bencilación para preparar un compuesto de fórmula (S2)



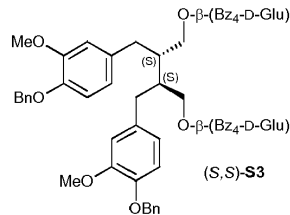
10 (d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (S2) con un agente reductor para preparar un compuesto de fórmula (6)



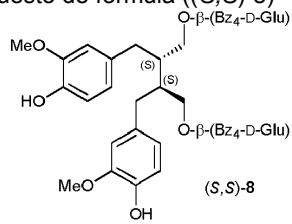
(e) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (6) con un compuesto de fórmula (7)



para preparar un compuesto de fórmula ((S,S)-S3)



(f) escindir los éteres bencílicos del compuesto de fórmula ((S,S)-S3), seguido de un procedimiento de separación para preparar un compuesto de fórmula ((S,S)-8)

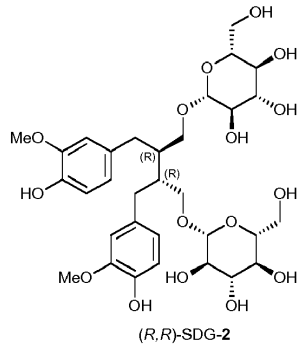


5

y

(g) desproteger el compuesto de fórmula ((S,S)-8) para preparar el compuesto de fórmula ((S,S)-SDG-1).

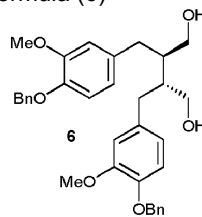
La presente invención proporciona adicionalmente un proceso para preparar un compuesto de fórmula ((R,R)-SDG-2)



10

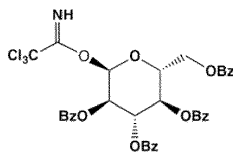
comprendiendo las etapas finales del proceso:

(e) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (6)

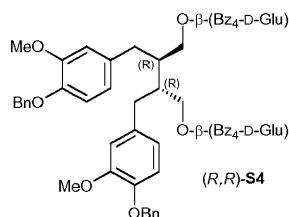


15

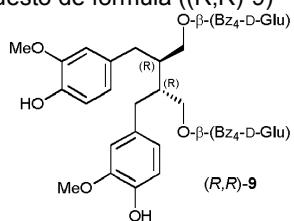
con un compuesto de fórmula (7)



para preparar un compuesto de fórmula ((R,R)-S4)



(f) escindir los éteres bencílicos del compuesto de fórmula ((R,R)-S4), seguido de un procedimiento de separación para preparar un compuesto de fórmula ((R,R)-9)



5 y
(g) desproteger el compuesto de fórmula ((S,S)-9) para preparar el compuesto de fórmula ((R,R)-SDG-2).

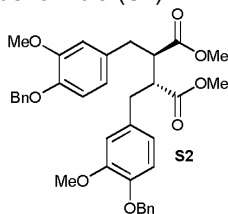
En algunas realizaciones, dicha reacción se realiza en presencia de un ácido Lewis. En ciertas realizaciones, dicho ácido de Lewis es TMSOTf.

10 En algunas realizaciones, dicha reacción se realiza en presencia de tamices moleculares activados.

En alguna realización, dicha escisión se realiza en presencia de H₂ y Pd/C en MeOH. En algunas realizaciones, dicho procedimiento de separación se realiza usando cromatografía preparativa de capa fina.

15 En algunas realizaciones, dicha desprotección se realiza en una solución de NaOMe y MeOH.

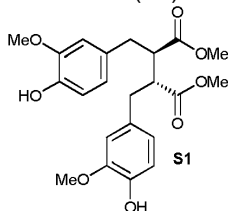
En esta invención, el proceso comprende además la etapa anterior (d) de preparación de dicho compuesto de fórmula (6) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (S2)



20 con un agente reductor para preparar el compuesto de fórmula (6).

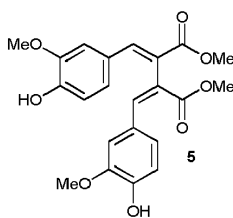
En algunas realizaciones, dicho agente reductor es hidruro de litio y aluminio (LAH) en THF.

25 En esta invención, el proceso aún comprende además la etapa anterior (c) de preparación de dicho compuesto de fórmula (S2) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (S1)



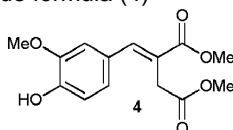
con un agente de bencilación para preparar el compuesto de fórmula (S2). En algunas realizaciones, dicho agente de bencilación es BnBr y NaH.

30 En esta invención, el proceso todavía comprende además la etapa anterior (b) de preparación de dicho compuesto de fórmula (S1) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (5)



con un agente reductor para preparar el compuesto de fórmula (S1). En algunas realizaciones, dicho agente reductor es H₂ y Pd/C.

- 5 En esta invención, el proceso comprende también la etapa anterior (a) de preparación de dicho compuesto de fórmula (5) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (4)



con vainillina mediante una reacción de condensación de Stobbe seguida de una reacción de esterificación para preparar el compuesto de fórmula (5).

10

En algunas realizaciones, dicha reacción de condensación de Stobbe se realiza en MeOH y en presencia de litio (por ejemplo, alambres de litio).

En algunas realizaciones, dicha reacción de esterificación se realiza con MeOH en presencia de H₂SO₄.

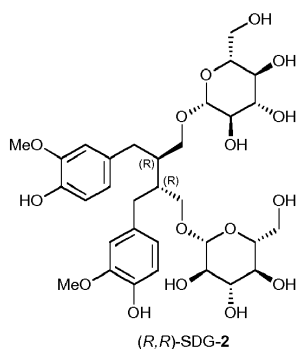
15

En algunas realizaciones, dicho compuesto de fórmula (4) se prepara por el proceso que comprende hacer reaccionar vainillina con succinato de metilo a través de una reacción de condensación de Stobbe, seguida de una reacción de esterificación.

- 20 En algunas realizaciones, dicha reacción de condensación de Stobbe se realiza en MeOH y en presencia de cables de litio.

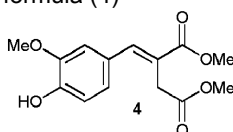
En algunas realizaciones, dicha reacción de esterificación se realiza con MeOH en presencia de H₂SO₄.

- 25 Por lo tanto, la presente invención proporciona adicionalmente un proceso para preparar un compuesto de fórmula ((R,R)-SDG-2)

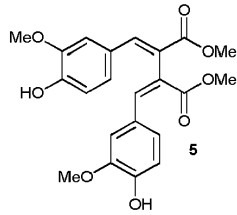


comprendiendo el proceso:

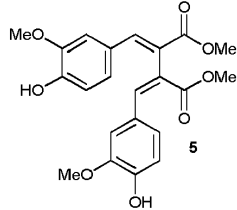
- 30 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (4)



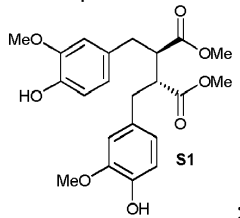
con vainillina mediante una reacción de condensación de Stobbe seguida de una reacción de esterificación para preparar un compuesto de fórmula (5)



(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (5)

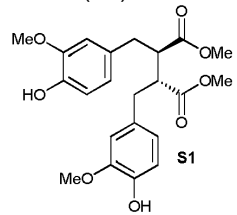


con un agente reductor para preparar un compuesto de fórmula (S1)

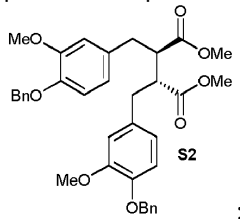


5

(c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (S1)

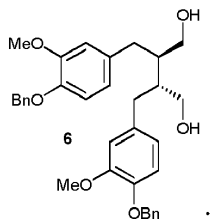


con un agente de bencilación para preparar un compuesto de fórmula (S2)

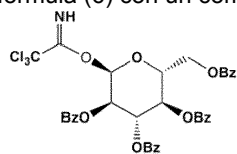


10

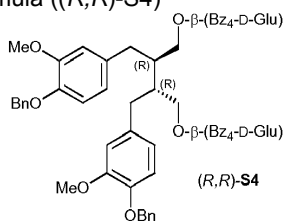
(d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (S2) con un agente reductor para preparar un compuesto de fórmula (6)



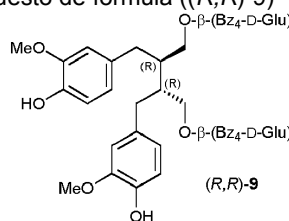
(e) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (6) con un compuesto de fórmula (7)



para preparar un compuesto de fórmula ((*R,R*)-S4)



(f) escindir los éteres bencílicos del compuesto de fórmula ((*R,R*)-S4), seguido de un procedimiento de separación para preparar un compuesto de fórmula ((*R,R*)-9)



5

y

(f) desproteger el compuesto de fórmula ((*R,R*)-9) para preparar el compuesto de fórmula ((*R,R*)-SDG-2).

El término "hacer reaccionar" se refiere a poner juntos los reactivos indicados de tal manera que se permita su interacción molecular y transformación química de acuerdo con la termodinámica y la cinética del sistema químico. La reacción se puede facilitar, en particular para los reactivos sólidos, utilizando un disolvente apropiado o una mezcla de disolventes en los que al menos uno de los reactivos sea al menos parcialmente soluble. La reacción se realiza típicamente durante un tiempo adecuado y en condiciones adecuadas para lograr la transformación química deseada.

15

Los procesos descritos en el presente documento pueden incluir otros materiales de partida adecuados a través de las rutas sintéticas expuestas anteriormente. En algunas realizaciones, los procesos descritos en el presente documento también pueden incluir etapas adicionales antes o después de las etapas descritas anteriormente, para añadir o eliminar grupos protectores adecuados. Además, pueden realizarse diversas etapas sintéticas en una secuencia u orden alternativo para dar los compuestos deseados.

20

Por lo tanto, la presente invención proporciona una ruta concisa para la preparación de tanto (*S,S*)-secoisolariciresinol diglucósido ((*S,S*)-SDG-1) como (*R,R*)-secoisolariciresinol diglucósido ((*R,R*)-SDG-2) a partir de compuestos disponibles comercialmente, por ejemplo, vainillina. Los compuestos ((*S,S*)-SDG-1) y ((*R,R*)-SDG-2) son ingredientes bioactivos en la linaza. Ambos compuestos poseen un fuerte poder reductor y una alta actividad de captura de radicales libres para los radicales libres hidroxilo, peroxilo y DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazilo).

25

Los procesos de la presente invención pueden producir sustancialmente el compuesto puro (*S,S*)-secoisolariciresinol diglucósido ((*S,S*)-SDG-1) y el compuesto (*R,R*)-secoisolariciresinol diglucósido ((*R,R*)-SDG-2). Para ((*S,S*)-SDG-1), por "sustancialmente puro" significa que el compuesto ((*S,S*)-SDG-1) está al menos sustancialmente separado del entorno en el que se formó o se detectó. La pureza sustancial puede incluir composiciones que contienen al menos aproximadamente el 80,0%, o al menos aproximadamente el 85,0%, o al menos aproximadamente el 90,0%, o al menos aproximadamente el 95,0%, o al menos aproximadamente el 97,0%, o al menos aproximadamente el 98,0%, o al menos aproximadamente el 99,0%, o al menos aproximadamente el 99,2%, o al menos aproximadamente el 99,4%, o al menos aproximadamente el 99,6%, o al menos aproximadamente el 99,8%, o al menos aproximadamente el 99,9%, o incluso aproximadamente el 100% en peso del compuesto. Para ((*R,R*)-SDG-2), por "sustancialmente puro" significa que el compuesto ((*R,R*)-SDG-2) está al menos sustancialmente separado del entorno en el que se formó o se detectó. La pureza sustancial puede incluir composiciones que contienen al menos aproximadamente el 80,0%, o al menos aproximadamente el 85,0%, o al menos aproximadamente el 90,0%, o al menos aproximadamente el 95,0%, o al menos aproximadamente el 97,0%, o al menos aproximadamente el 98,0%, o al menos aproximadamente el 99,0%, o al menos aproximadamente el 99,2%, o al menos aproximadamente el 99,4%, o al menos aproximadamente el 99,6%, o al menos aproximadamente el 99,8%, o al menos aproximadamente el 99,9%, o incluso aproximadamente el 100% en peso del compuesto.

30

35

40

Una "composición farmacéutica" es una formulación que contiene compuestos en una forma adecuada para la

45

- administración a un sujeto. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es a granel o en forma de dosis unitaria. La forma de dosificación unitaria es cualquiera de una diversidad de formas, incluyendo, por ejemplo, una cápsula, una bolsa IV, un comprimido, una bomba individual en un inhalador de aerosol, o un vial. La cantidad de principio activo (por ejemplo, una formulación de un compuesto de la invención o una sal, solvato, polimorfo o profármaco del mismo) en una dosis unitaria de composición es una cantidad eficaz y se varía de acuerdo con el tratamiento particular involucrado. Un experto en la técnica apreciará que a veces es necesario realizar variaciones rutinarias de la dosis dependiendo de la edad y la afección del paciente. La dosificación también dependerá de la vía de administración. Se contemplan una diversidad de vías, incluyendo oral, pulmonar, rectal, parenteral, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, inhalatoria, bucal, sublingual, intrapleurales, intratecal, intranasal y similares. Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de la invención incluyen polvos, pulverizadores, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. En algunas realizaciones, el compuesto activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y con cualquier conservante, tampón o propulsor que se requiera.
- 15 Un "sujeto" incluye mamíferos, por ejemplo, seres humanos, animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos, pájaros y similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, ovejas, cerdos, caballos, aves, y similares) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, cobayas, aves y similares). En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano.
- 20 Como se usa en el presente documento, la frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones, vehículos, y/o formas de dosificación que sean, dentro del alcance del buen criterio médico, apropiados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.
- 25 "Excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un excipiente que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no es tóxica y ni biológicamente ni de otra manera indeseable, e incluye un excipiente que es aceptable para uso veterinario, así como para uso farmacéutico en seres humanos. Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento incluye uno y más de uno de dichos excipientes.
- 30 También se divulgan en el presente documento composiciones que comprenden (S,S)-secoisolariciresinol diglucósido ((S,S)-SDG-1). Preferiblemente, estas composiciones son composiciones farmacéuticas que comprenden (S,S)-secoisolariciresinol diglucósido ((S,S)-SDG-1) y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, las composiciones y composiciones farmacéuticas pueden prepararse con (S,S)-secoisolariciresinol diglucósido ((S,S)-SDG-1) sustancialmente puro. En algunas realizaciones, las composiciones y composiciones farmacéuticas tienen un exceso diastereomérico (ED) de al menos el 90% de ED, preferiblemente al menos el 95% de ED, más preferiblemente al menos el 98% de ED, e incluso más preferiblemente al menos el 99% de ED, y mucho más preferiblemente aproximadamente el 100% de ED. Las composiciones y composiciones farmacéuticas también se pueden preparar como una mezcla de las formas diastereoméricas de los compuestos (por ejemplo, como una mezcla racémica o como una mezcla con una proporción de 60:40, 70:30, 80:20 o 90:10 de ((S,S)-SDG-1) con respecto a ((R,R)-SDG-2)).
- 40 También se divulgan en el presente documento composiciones que comprenden (R,R)-secoisolariciresinol diglucósido ((R,R)-SDG-2). Preferiblemente, estas composiciones son composiciones farmacéuticas que comprenden (R,R)-secoisolariciresinol diglucósido ((R,R)-SDG-2) y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, las composiciones y composiciones farmacéuticas pueden prepararse con (R,R)-secoisolariciresinol diglucósido ((R,R)-SDG-2) sustancialmente puro. En algunas realizaciones, las composiciones y composiciones farmacéuticas tienen un exceso diastereomérico (ED) de al menos el 90% de ED, preferiblemente al menos el 95% de ED, más preferiblemente al menos el 98% de ED, e incluso más preferiblemente al menos el 99% de ED, y mucho más preferiblemente aproximadamente el 100% de ED. Las composiciones y composiciones farmacéuticas también se pueden preparar como una mezcla de las formas diastereoméricas de los compuestos (por ejemplo, como una mezcla racémica o como una mezcla con una proporción de 60:40, 70:30, 80:20 o 90:10 de ((R,R)-SDG-1) con respecto a ((S,S)-SDG-1)).
- 50 A lo largo de la descripción, cuando se describe que las composiciones tienen, incluyen o comprenden componentes específicos, se contempla que las composiciones también consisten esencialmente en, o consisten en, los componentes enumerados. De manera similar, cuando se describe que los procesos tienen, incluyen o comprenden etapas de proceso específicas, los procesos también consisten esencialmente en, o consisten en, las etapas de procesamiento enumeradas. Además, dos o más etapas o acciones pueden realizarse simultáneamente.
- 55

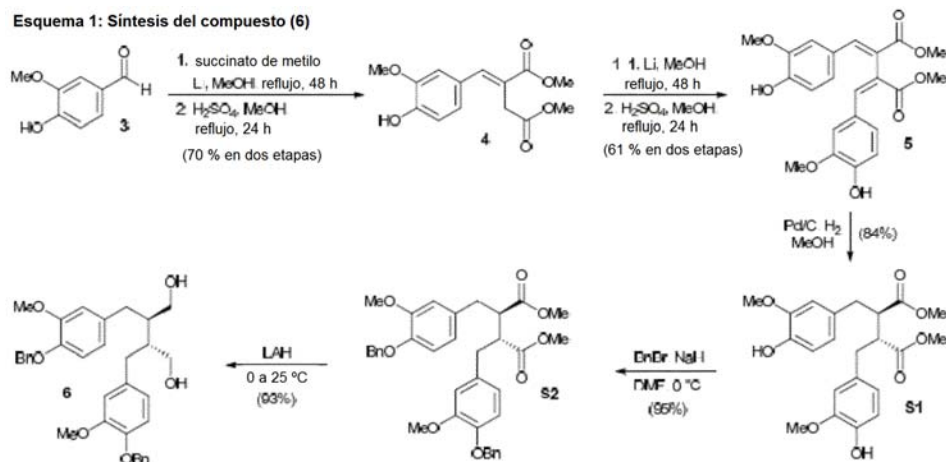
Los siguientes ejemplos se presentan con el fin de ilustrar más completamente las realizaciones preferidas de la invención. Sin embargo, no deben interpretarse de ninguna manera como limitantes del alcance de la invención.

5 Ejemplos

Procedimientos generales para reacciones químicas

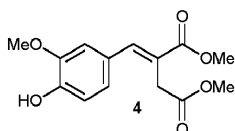
Todas las reacciones se realizar en una atmósfera de argón con disolventes secos en condiciones anhidras, a menos que se indique otra cosa. El tetrahydrofurano seco (THF), la dimetilformamida (DMF) y el cloruro de metileno (CH_2Cl_2) se obtuvieron pasando las formulaciones libres de oxígeno secadas previamente comercialmente disponibles a través de columnas de alúmina activada. Los rendimientos se refieren a materiales homogéneos cromatográficamente y espectroscópicamente (^1H RMN), a menos que se indique otra cosa. Los reactivos se adquirieron con la más alta calidad comercial y se usaron sin purificación adicional, a menos que se indique otra cosa. Las reacciones se controlaron por cromatografía en capa fina (TLC) realizada en placas de gel de sílice Merck (60F-254) de 0,25 mm usando luz UV como agente de visualización y una solución etanólica de ácido fosfomolibdico y sulfato de cerio, y calor como agentes de desarrollo. Se usó gel de sílice E. Merck (60, tamaño de partícula 0,040-0,063 mm) para cromatografía en columna ultrarrápida. Las separaciones de cromatografía preparativa de capa fina (PTLC) se realizaron en placas de sílice de E. Merck (60F-254) de 0,25 o 0,50 mm, a menos que se indique otra cosa. Los espectros de RMN se registraron en un instrumento Bruker DRX-600 y se calibraron utilizando un disolvente residual no deuterado como patrón interno. Las siguientes abreviaturas se usaron para explicar las multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete, m = multiplete. Los espectros de IR se registraron en un espectrómetro Perkin-Elmer Spectrum 100 FT-IR. Los espectros de masas de alta resolución (HR-MS) se registraron en un espectrómetro de masas VG ZAB-ZSE usando ESI (ionización por electronebulización).

El Esquema 1 muestra una ruta de reacción que se usó en la síntesis del compuesto (6), un compuesto intermedio para la preparación de (*S,S*)-secoisolaricresinol diglucósidos y (*R,R*)-secoisolaricresinol diglucósidos.



30

Ejemplo 1: Síntesis de fenol 4

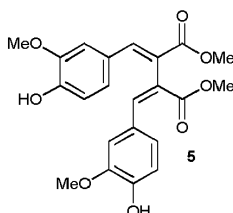


A una solución de vainillina 3 (14,0 g, 92,1 mmol, 1 equiv.) y succinato de dimetilo (12,13 ml, 92,1 mmol, 1 equiv.) en MeOH (450 ml), se le añadió lentamente por partes cable de litio (1,79 g, 257,9 mmol, 2,8 equiv.) con un baño de hielo para controlar la exotermia. Después de que el litio inicial se hubo disuelto completamente, se añadió lentamente por partes más litio (1,98 g, 285,5 mmol, 3,1 equiv.) y se agitó hasta que se disolvió completamente. Después, la mezcla de reacción se calentó a refluxo durante 48 h. Después de enfriar la solución a temperatura ambiente, la mayor parte del metanol se eliminó por concentración en un evaporador rotatorio. Se añadió EtOAc

40

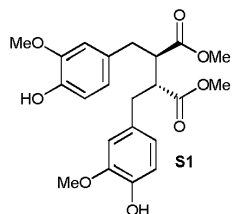
(1000 ml) y la solución se lavó con una solución ac. 2 M de HCl (700 ml), H₂O (3 x 1000 ml), después salmuera (200 ml). Después, la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se disolvió en MeOH (230 ml), H₂SO₄ (1 ml) se añadió, y la solución se calentó a reflujo durante una noche. Tras el enfriamiento a la mañana siguiente, se añadió NaHCO₃ (3,0 g) para inactivar la H₂SO₄ y la solución se concentró en su mayor parte por un evaporador rotatorio. Se añadió EtOAc (500 ml) y la solución se lavó con H₂O (2 x 200 ml), después salmuera (100 ml). Después, la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar un aceite de color pardo. La disolución en una pequeña cantidad de CH₂Cl₂ y después la cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, 1:9 → 2:8 → 3:7 → 4:6 → 5:5 de éter:hexano) proporcionaron **4** (18,0 g, 64,2 mmol, rendimiento del 70%, geometría de olefina sin asignar) en forma de un sólido de color blanquecino. **4**: $F_r = 0,17$ (sílice, éter:hexanos, 1:1); IR (película): $\nu_{\text{máx}} =$ 3422, 1702, 1514, 1434, 1258, 1195 1159, 1093, 1030, 924, 821 770, 729 cm^{-1} ; ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) $\delta = 7,79$ (s, 1 H), 6,90-6,85 (m, 3 H), 6,19 (s, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,78 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,57 (s, 2H) ppm; ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃) $\delta = 171,94, 168,13, 146,80, 146,61, 142,38, 126,96, 123,39, 123,31, 114,76, 111,80, 55,85, 52,24, 52,20, 33,61$ ppm; HRMS (ESI-TOF): calc. para C₁₄H₁₆O₆ [M + H⁺]: 280,102, observado 281,1022.

15 Ejemplo 2: Síntesis de diéster **5**



A una solución del diéster **4** (15,00 g, 53,52 mmol, 1 equiv.) y vainillina **3** (8,14 g, 53,52 mmol, 1 equiv.) en MeOH (200 ml), se le añadió lentamente por partes cable de litio (2,6 g, 374,6 mmol, 7 equiv.) con un baño de hielo para controlar la exotermia, y se agitó hasta que se disolvió completamente. Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 48 h. Después de enfriar la solución a temperatura ambiente, la mayor parte del metanol se eliminó por concentración en un evaporador rotatorio. Se añadió EtOAc (200 ml), la solución se acidificó con una solución ac. 2 M de HCl (500 ml), y después se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Los productos combinados se lavaron con H₂O (2 x 200 ml), después salmuera (200 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en MeOH (300 ml), se añadió H₂SO₄ conc. (1 ml), y la solución se calentó a reflujo durante una noche. Tras el enfriamiento a la mañana siguiente, se añadió NaHCO₃ (3,0 g) para inactivar la H₂SO₄ y la solución se concentró en su mayor parte por un evaporador rotatorio. Se añadió EtOAc (400 ml) y la solución se lavó con H₂O (2 x 200 ml), después salmuera (100 ml). Después, la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La disolución en una pequeña cantidad de CH₂Cl₂ y después la cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, 2:1:7 → 3:1:6 → 4:1:5 de EtOAc:CH₂Cl₂:hexanos) proporcionaron **5** (13,6 g, 32,8 mmol, rendimiento del 61%, geometría de la olefina sin asignar) en forma de un sólido de color amarillo-naranja. **5**: $F_r = 0,28$ (sílice, EtOAc:hexanos, 1:1); IR (película): $\nu_{\text{máx}} = 3388, 1696, 1588, 1509, 1431, 1209, 1157, 1029, 817, 733$ cm^{-1} ; ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) $\delta = 7,86$ (s, 2 H), 7,11 (d, $J = 1,64$ Hz, 2 H), 7,04 (dd, $J = 8,48, 1,72$ Hz, 2 H), 6,82 (d, $J = 8,38$ Hz, 2 H), 6,08 (s, 2 H), 3,7 (s, 6 H), 3,69 (s, 6 H) ppm; ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃) $\delta = 168,00, 147,59, 146,54, 142,64, 127,10, 125,38, 124,06, 114,71, 111,52, 55,77, 52,51$ ppm; HRMS (ESI-TOF): calc. para C₂₂H₂₂O₈ [M + H⁺]: 415,1387, observado 415,1378.

Ejemplo 3: Síntesis de diéster **S1**



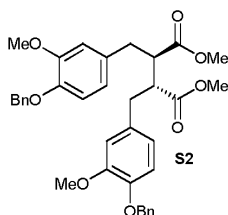
40

Una solución de **5** (5,00 g, 12,07 mmol, 1 equiv.) en MeOH (120 ml) se saturó con una atmósfera de argón exponiendo brevemente al vacío y cargando de nuevo con argón varias veces. Se añadió paladio sobre carbono (Pd al 10% en peso, 0,500 g) y la solución se saturó con una atmósfera de H₂ por vacío/retrollado de H₂. La solución se agitó durante una noche. A la mañana siguiente, la solución se puso en una atmósfera de argón, se añadió CH₂Cl₂ (400 ml), y la solución se dejó agitar durante 1 h. Después, la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite

45

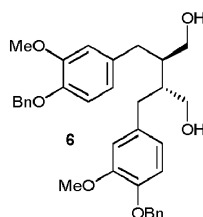
(1,5 in, lavado con MeOH y CH₂Cl₂), y el filtrado se concentró. El sólido resultante se disolvió en una pequeña cantidad de CH₂Cl₂ y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (2:8:1 → 3:7:1 → 4:6:1 de EtOAc:hexanos:CH₂Cl₂) para dar **S1** (4,24 g, 10,1 mmol, 84%) en forma de un sólido de color blanquecino. **S1**: *F*_r = 0,24 (sílice, EtOAc:hexanos:CH₂Cl₂, 4:6:1); IR (película): *v*_{máx} = 3440, 2951, 1726, 1514, 1432, 1267, 1198, 1151, 1121, 1029, 817, 797 cm⁻¹; ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ = 6,78 (d, *J* = 8,09 Hz, 2 H), 6,58 (d, *J* = 8,09 Hz, 2 H), 6,45 (s, 2 H), 5,65 (s, 2 H), 3,75 (s, 6 H), 3,64 (s, 6 H), 3,00-2,94 (m, 2 H), 2,92-2,82 (m, 4 H) ppm; ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃) δ = 174,03, 146,49, 144,21, 130,41, 121,88, 114,18, 111,26, 55,73, 51,86, 47,67, 35,38 ppm; HRMS (ESI-TOF): calc. para C₂₂H₂₆O₈ [M + H]⁺: 419,17, observado 419,1700.

10 Ejemplo 4: Síntesis de éter bencílico S2



A una solución de **S1** (1,00 g, 2,39 mmol, 1 equiv.) en DMF (24 ml) enfriada a 0 °C con un baño de hielo, se le añadió lentamente NaH (0,201 g, 5,02 mmol, dispersión al 60%, 2,1 equiv.) y la solución se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió BnBr (910 µl, 7,65 mmol, 3,2 equiv.) durante 1 min, y la solución se agitó a 0 °C durante 4 h. Después, la mezcla de reacción se vertió en H₂O (300 ml) y EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con H₂O (3 x 200 ml) y salmuera (1 x 50 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El sólido resultante se disolvió en una pequeña cantidad de CH₂Cl₂ y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, 9:1:1 → 8:2:1 de hexanos:EtOAc:CH₂Cl₂) para dar **S2** (1,36 g, 2,27, rendimiento del 95%) en forma de un sólido de color blanco. **S2**: *F*_r = 0,23 (sílice, EtOAc:hexanos, 3:7); IR (película): *v*_{máx} = 2949, 1730, 1512, 1453, 1253, 1225, 1138, 1023, 733 cm⁻¹; ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ = 7,45-7,40 (m, 4 H), 7,38-7,33 (m, 4H), 7,31-7,27 (m, 2H), 6,74 (d, *J* = 8,12 Hz, 2 H), 6,59 (d, *J* = 1,69 Hz, 2 H), 6,53 (dd, *J* = 8,12, 1,69 Hz, 2 H), 5,12 (s, 4H), 3,80 (s, 6 H), 3,61 (s, 6 H), 3,03-2,85 (m, 6 H) ppm; ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃) δ = 174,00, 149,58, 146,87, 137,37, 131,74, 128,65, 127,93, 127,37, 121,09, 114,05, 112,73, 71,14, 56,00, 51,91, 47,91, 35,32 ppm; HRMS (ESI-TOF): calc. para C₃₆H₃₈O₈ [M + H]⁺: 599,2639, observado 599,2651.

Ejemplo 5: Síntesis de diol 6



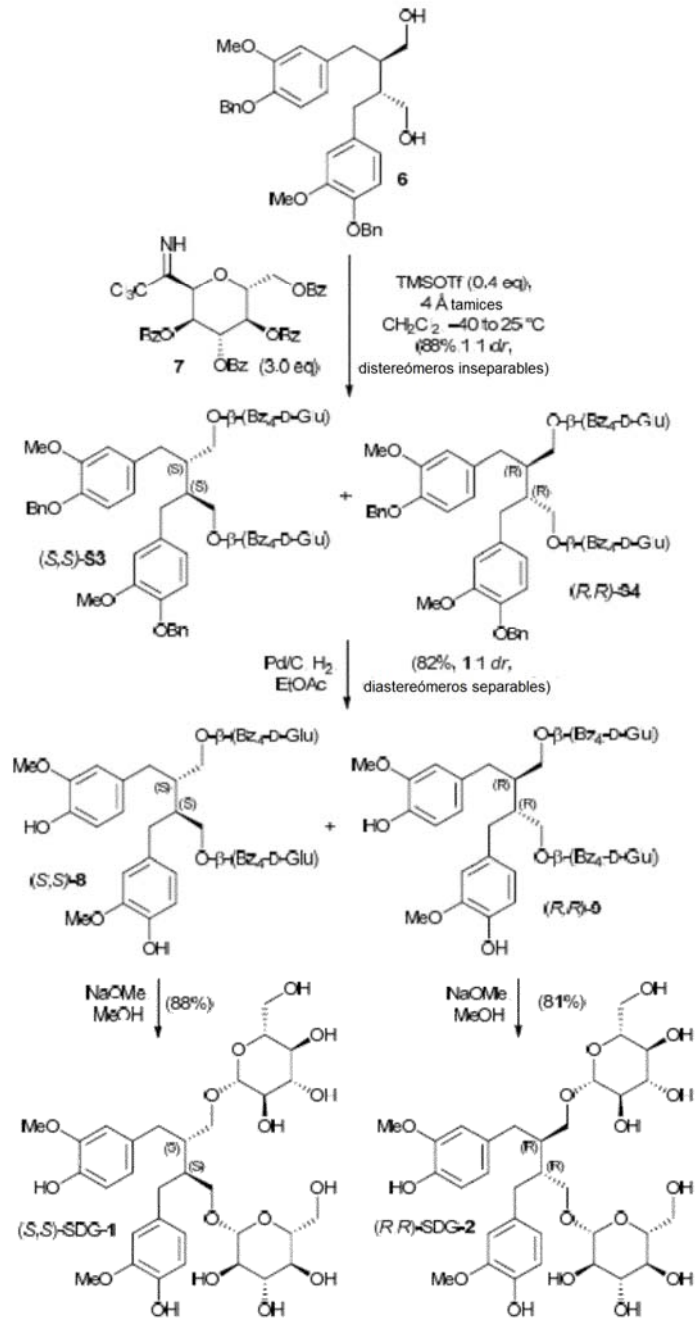
30

A una solución de **S2** (0,341 g, 0,570 mmol, 1 equiv.) en THF (6 ml) a 0 °C, se le añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio (sol. 1 M en THF, 1,14 ml, 1,14 mmol, 2 equiv.). La solución se dejó llegar a 25 °C durante una noche. La mezcla resultante se vertió en un matraz que contenía H₂O (200 ml) y EtOAc (100 ml). Después, se añadieron 50 ml de una sol. ac. sat. de sal de Rochelle y la mezcla se agitó hasta que las capas se pudieron separar fácilmente. Después, la capa orgánica se lavó con H₂O (2 x 100 ml) y salmuera (1 x 50 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El sólido resultante se disolvió en una pequeña cantidad de CH₂Cl₂ y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, 5:5:1 → 7:3:1 → 8:2:1 de EtOAc:hexanos:CH₂Cl₂) para dar diol **6** (0,286 g, 0,527 mmol, rendimiento del 93%) en forma de un sólido de color blanco. **6**: *F*_r = 0,2 (sílice, 6:4 de EtOAc:hexanos); IR (película): *v*_{máx} = 3287, 2933, 1510, 1453, 1259, 1223, 1137, 1009, 733, 695 cm⁻¹; ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ = 7,47-7,42 (m, 4 H), 7,40-7,34 (m, 4 H), 7,33-7,28 (m, 2 H), 6,78 (d, *J* = 8,15 Hz, 2 H), 6,69 (s, 2 H), 6,62 (d, *J* = 8,15 Hz, 2 H), 5,11 (s, 4 H), 4,09 (s, 2 H), 3,82 (s, 6 H), 3,78 (d, *J* = 11,07 Hz, 2 H), 3,49 (d, *J* = 11,07 Hz, 2 H), 2,80-2,72 (m, 2 H), 2,69-2,62 (m, 2 H), 1,86 (s, 2 H) ppm; ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃) δ 149,47, 146,38, 137,29, 133,87, 128,51, 127,80, 127,28, 121,02, 114,02, 112,79, 71,12, 60,19, 55,96, 43,79, 35,81 ppm; HRMS (ESI-TOF): calc. para C₃₄H₃₈O₆ [M + H]⁺: 543,2741, observado 543,2741.

45

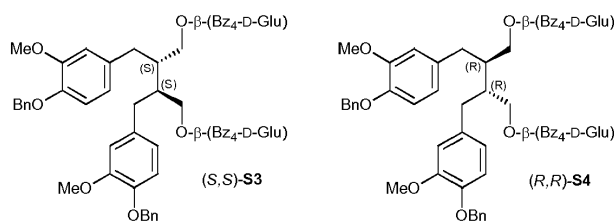
El Esquema 2 muestra una ruta de reacción que se usó en la síntesis de (*S,S*)-secoisolariciresinol diglucósidos y (*R,R*)-secoisolariciresinol diglucósidos, partiendo del compuesto (6).

Esquema 2: Síntesis de ((*S,S*)-SDG-1) y ((*R,R*)-SDG-2) del compuesto (6)



5

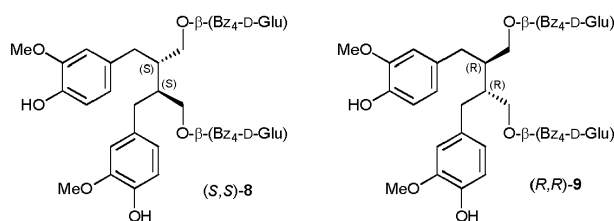
Ejemplo 6: Síntesis de isómeros glucosidados (*S,S*)-S3 y (*R,R*)-S4



Un matraz se cargó con el diol **6** (0,408 g, 0,751 mmol, 1 equiv.) y tricloroacetimidato **7**³ (1,67 g, 2,25 mmol, 3 equiv.) y se secó por el azeótropo de benceno (3 x 10 ml). Se añadieron 4 Å de tamices moleculares activados (0,800 g) y 5 CH₂Cl₂ (7,5 ml) y la solución se agitó durante 1 h. Después del enfriamiento a -40 °C, se añadió gota a gota TMSOTf (54 µl, 0,300 mmol, 0,4 equiv.) y la mezcla de reacción se dejó calentar a 25 °C durante una noche. A la mañana siguiente, se añadió NEt₃ (200 µl) y la mezcla se filtró a través de un lecho de sílice (1 in, lavado con EtOAc) y se concentró. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, 9:1:1 → 8:2:1 → 7:2:2 de hexanos:EtOAc:CH₂Cl₂) para dar una mezcla inseparable 1:1 de diastereómeros (S,S)-**S3** y (R,R)-**S4** (1,128 g, 0,664 mmol, rendimiento del 88%). (S,S)-**S3**/(R,R)-**S4**: *F_r* = 0,22 (sílice, 7:2:1 de hexanos:EtOAc:CH₂Cl₂); IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ = 2941, 1727, 1601, 1511, 1451, 1262, 1092, 1026, 708 cm⁻¹; ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ = 8,04 (d, *J* = 7,70 Hz, 4H), 8,01 (d, *J* = 7,62 Hz, 4 H), 7,98-7,91 (m, 12 H), 7,87-7,81 (m, 12 H), 7,57-7,26 (m, 68 H), 6,61 (d, *J* = 8,26 Hz, 2 H), 6,49 (s, 2 H), 6,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 6,42-6,38 (m, 4 H), 6,23 (d, *J* = 8,14 Hz, 2 H), 5,93 (t, *J* = 10,07 Hz, 2 H), 5,81 (t, *J* = 9,68 Hz, 2 H), 5,72 (t, *J* = 10,07 Hz, 2 H), 5,67 (t, *J* = 9,68 Hz, 2 H), 5,56 (t, *J* = 7,72 Hz, 2 H), 5,45 (t, *J* = 8,24 Hz, 2 H), 5,08 (s, 8 H), 4,72 (dd, *J* = 12,19, 2,70 Hz, 2 H), 4,66 (d, *J* = 8,22 Hz, 2 H), 4,61 (dd, *J* = 12,19, 3,08 Hz, 2 H), 4,49-4,42 (m, 4 H), 4,39 (d, *J* = 7,70 Hz, 2 H), 4,14-4,08 (m, 2 H), 3,98-3,93 (m, 2 H), 3,92-3,87 (m, 2 H), 3,74 (s, 6 H), 3,70 (s, 6 H), 3,65-3,61 (m, 2 H), 3,40-3,34 (m, 2 H), 3,24-3,18 (m, 2 H), 2,56-2,45 (m, 6 H), 2,41-2,34 (m, 2 H), 1,85 (s, 2 H), 1,73 (s, 2 H) ppm; ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃) δ = 166,20, 166,19, 165,93, 165,90, 165,29, 165,16, 164,98, 149,38, 149,35, 146,32, 146,20, 137,56, 133,73, 133,66, 133,56, 133,53, 133,45, 133,37, 133,34, 133,28, 129,93, 129,91, 129,86, 129,84, 129,76, 129,66, 129,64, 129,38, 129,30, 128,95, 128,92, 128,91, 128,60, 128,58, 128,55, 128,53, 128,42, 127,83, 127,81, 127,39, 127,32, 121,38, 121,19, 113,61, 112,70, 112,51, 101,31, 101,23, 73,06, 72,93, 72,12, 72,10, 72,06, 71,99, 71,05, 71,00, 69,89, 69,81, 69,61, 69,32, 63,07, 62,98, 55,94, 55,93, 41,00, 40,78, 35,35, 35,14 ppm; HRMS (ESI-TOF): calc. para C₁₀₂H₉₀O₂₄ [M + H]⁺: 1699,5895, observado 1699,5917.

25

Ejemplo 7: Fenoles (S,S)-**8** y (R,R)-**9**



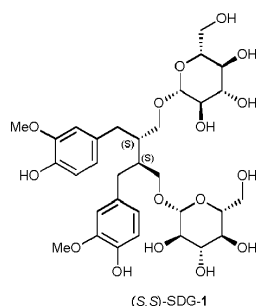
La mezcla 1:1 de (S,S)-**S3** y (R,R)-**S4** (0,612 g, 0,360 mmol, 1 equiv.) en EtOAc (3,6 ml) se saturó con una atmósfera de argón por exposición breve a vacío y se cargó de nuevo con argón varias veces. Se añadió paladio sobre carbono (Pd al 10% en peso, 0,120 g) y la solución se saturó con H₂ por vacío/retrolenado de H₂. Después de la agitación a 25 °C durante 36 h, la solución se puso en una atmósfera de argón, se filtró a través de un lecho de Celite (1,5 in, lavado con EtOAc y CH₂Cl₂), y el filtrado se concentró. El sólido resultante se disolvió en una pequeña cantidad de CH₂Cl₂ y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, 3:7 → 4:6 → 5:5 de EtOAc:hexanos) para dar el glucósido desbencilado (0,470 g, 0,309 mmol, rendimiento del 86%) en forma de una mezcla 1:1 de diastereómeros. Los diastereómeros pudieron separarse por cromatografía preparativa de capa fina (sílice, 2 mm, múltiples placas, 7:20 de EtOAc:hexanos, >10 realizaciones de elución) para dar (S,S)-**8** y (R,R)-**9** en forma de sólidos de color blanquecino. (S,S)-**8**: *F_r* = 0,10 (4:6 de EtOAc:hexanos); $[\alpha]_{\text{D}}^{32}$ = +1,2 (EtOAc, *c* = 4,3); IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ = 3460, 2938, 1729, 1514, 1451, 1265, 1023, 1061, 1027, 709 cm⁻¹; ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ = 8,03 (d, *J* = 8,42 Hz, 4 H), 7,92 (d, *J* = 8,22 Hz, 4 H), 7,83 (d, *J* = 7,48 Hz, 8 H), 7,58-7,46 (m, 6 H), 7,45-7,27 (m, 18 H), 6,62 (d, *J* = 7,90 Hz, 2 H), 6,43 (dd, *J* = 7,90, 1,16 Hz, 2 H), 6,38 (d, *J* = 1,16 Hz, 2 H), 5,80 (t, *J* = 9,57 Hz, 2 H), 5,64 (t, *J* = 9,57 Hz, 2 H), 5,44 (t, *J* = 9,74 Hz, 2 H), 5,40 (s, 2 H), 4,62 (dd, *J* = 12,09, 2,98 Hz, 2 H), 4,44 (dd, *J* = 12,09, 5,17 Hz, 2 H), 4,41 (d, *J* = 8,03 Hz, 2 H), 3,96 (m, 2 H), 3,69 (s, 6 H), 3,64 (dd, *J* = 9,38, 2,82 Hz, 2 H), 3,21 (dd, *J* = 9,43, 4,13 Hz, 2 H), 2,48 (d, *J* = 6,8 Hz, 4 H), 1,71 (s, 2 H) ppm; ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃) δ = 166,26, 165,92, 165,35, 165,05, 146,27, 143,64, 133,60, 133,49, 133,38, 133,37, 132,41, 129,95, 129,88, 129,85, 129,78,

45

129,67, 129,30, 128,94, 128,60, 128,57, 128,45, 122,01, 113,83, 111,49, 101,37, 72,96, 72,15, 72,00, 69,89, 69,54, 63,16, 55,82, 40,87, 35,26 ppm; HRMS (ESI-TOF): calc. para $C_{88}H_{78}O_{24}$ [$M + H^+$]: 1519,4956, observado 1519,4937. (*R,R*)-**9**: $F_r = 0,10$ (4:6 de EtOAc:hexanos); $[\alpha]_D^{32} = +4,8$ (EtOAc, $c = 4,1$); IR (película): $\nu_{max} = 3457, 2942, 1726, 1262, 1026, 707$ cm^{-1} ; 1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 8,00$ (d, $J = 7,62$ Hz, 4 H), 7,97 (d, $J = 7,71$ Hz, 4 H), 7,93 (d, $J = 7,98$ Hz, 4 H), 7,62 (d, $J = 7,71$ Hz, 4 H), 7,56-7,27 (m, 24 H), 6,45 (d, $J = 7,95$ Hz, 2 H), 6,29 (s, 2 H), 6,24 (d, $J = 7,95$ Hz, 2 H), 5,91 (t, $J = 9,82$ Hz, 2 H), 5,70 (t, $J = 9,67$ Hz, 2 H), 5,54 (t, $J = 9,23$ Hz, 2 H), 5,40 (s, 2 H), 4,71 (dd, $J = 11,87, 3,29$ Hz, 2 H), 4,62 (d, $J = 7,92$ Hz, 2 H), 4,42 (dd, $J = 12,14, 4,72$ Hz, 2 H), 4,11-4,06 (m, 2 H), 3,85 (dd, $J = 9,53, 3,46$ Hz, 2 H), 3,65 (s, 6 H), 3,34 (dd, $J = 9,70, 4,68$ Hz, 2 H), 2,47-2,40 (m, 2 H), 2,37-2,30 (m, 2 H), 1,82 (s, 2 H) ppm; ^{13}C RMN (150 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 166,23, 165,95, 165,34, 165,21, 146,33, 143,54, 133,56, 133,50, 133,36, 133,30, 132,44, 129,96, 129,92, 129,87, 129,65, 129,42, 128,98, 128,66, 128,55, 128,44, 121,98, 113,66, 111,12, 101,25, 73,07, 72,15, 72,08, 69,88, 69,78, 62,97, 55,78, 40,67, 35,50$ ppm; HRMS (ESI-TOF): calc. para $C_{36}H_{38}O_8$ [$M + H^+$]: 1519,4956, observado 1519,4947.

Ejemplo 8: Síntesis de Secoisolariciresinol Diglucósido (*S,S*)-SDG-1

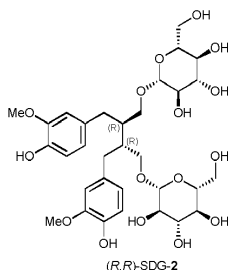
15



En un matraz que contenía (*S,S*)-**8** seco (0,043 g, 0,028 mmol, 1 equiv.), se añadió una solución recién preparada de NaOMe en MeOH (0,4 M, 2 ml, 28 equiv.) y la solución se agitó durante 60 h a 25 °C. Después, la solución se filtró a través de un lecho de sílice (0,5 in, lavado con MeOH) y el filtrado se concentró. El sólido resultante se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (sílice, 2 mm, 9:1 \rightarrow 7:3 de CH_2Cl_2 :MeOH, después 5:5 de CH_2Cl_2 :MeOH mitad de longitud de la placa) y después se pasó a través de un lecho pequeño de sílice de fase inversa (100 Å, C_{18}) para proporcionar (*S,S*)-SDG-1 (0,017 g, 0,025 mmol, rendimiento del 88%) en forma de un sólido de color blanquecino. (*S,S*)-SDG-1: $F_r = 0,57$ (sílice, 1:1 de CH_2Cl_2 :MeOH); $[\alpha]_D^{32} = -0,3$ (MeOH, $c = 1,2$); IR (película): $\nu_{max} = 3340, 2950, 1601, 1515, 1372, 1270, 1070, 1015, 798$ cm^{-1} ; 1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 6,65$ (d, $J = 8,05$ Hz, 2 H), 6,59 (d, $J = 1,31$ Hz, 2 H), 6,56 (dd, $J = 8,05, 1,31$ Hz, 2 H), 4,24 (d, $J = 7,42$ Hz, 2 H), 4,08 (dd, $J = 10,09, 5,58$ Hz, 2 H), 3,85 (dd, $J = 12,00, 2,43$ Hz, 2 H), 3,73 (s, 6 H), 3,69 (dd, $J = 11,85, 5,55$ Hz, 2 H), 3,50-3,45 (m, 2 H), 3,38-3,28 (m, 4 H), 3,27-3,19 (m, 4 H), 2,69 (dd, $J = 13,82, 6,72$ Hz, 2 H), 2,61 (dd, $J = 13,82, 7,98$ Hz, 2 H), 2,12 (m, 2 H) ppm; ^{13}C RMN (150 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 148,69, 145,35, 133,93, 122,89, 115,63, 113,51, 104,77, 78,16, 77,89, 75,25, 71,69, 71,18, 62,79, 56,25, 41,20, 35,60$ ppm; HRMS (ESI-TOF): calc. para $C_{32}H_{46}O_{16}$ [$M + H^+$]: 687,2858, observado 687,2856.

Ejemplo 9: Síntesis de Secoisolariciresinol Diglucósido (*R,R*)-SDG-2

35



En un matraz que contenía (*R,R*)-**9** seco (0,041 g, 0,027 mmol, 1 equiv.), se añadió una solución recién preparada de NaOMe en MeOH (0,4 M, 2 ml, 28 equiv.) y la solución se agitó durante 60 h a 25 °C. Después, la solución se filtró a través de un lecho de sílice (0,5 in, lavado con MeOH) y el filtrado se concentró. El sólido resultante se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (sílice, 2 mm, 9:1 \rightarrow 7:3 de CH_2Cl_2 :MeOH, después 5:5 de

CH₂Cl₂:MeOH mitad de longitud de la placa) y después se pasó a través de un lecho pequeño de sílice de fase inversa (100 Å C₁₈, lavado con MeOH) para proporcionar (S,S)-SDG-2 (0,015 g, 0,022 mmol, rendimiento del 81%) en forma de un sólido de color blanquecino. (*R,R*)-SDG-2: $F_r = 0,50$ (sílice, 1:1 CH₂Cl₂:MeOH); $[\alpha]_D^{32} = -22,2$ (MeOH, $c = 1,0$); IR (película): $\nu_{\max} = 3336, 2949, 1651, 1409, 1014 \text{ cm}^{-1}$; ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) $\delta = 6,66$ (d, $J = 8,06$ Hz, 2 H), 6,64 (d, $J = 1,63$ Hz, 2 H), 6,59 (dd, $J = 8,06, 1,63$ Hz, 2 H), 4,21 (d, $J = 7,82$ Hz, 2 H), 3,91 (dd, $J = 10,11, 5,69$ Hz, 2 H), 3,87 (dd, $J = 12,01, 2,01$ Hz, 2 H), 3,75 (s, 6 H), 3,67 (dd, $J = 12,02, 5,47$ Hz, 2 H), 3,58 (dd, $J = 9,90, 5,36$ Hz, 2 H), 3,38-3,18 (m, 8 H), 2,76-2,62 (m, 4 H), 2,14-2,07 (m, 2 H) ppm; ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃) $\delta = 148,77, 145,37, 134,05, 122,83, 115,70, 113,56, 104,59, 78,19, 77,93, 75,19, 71,70, 70,62, 62,79, 56,32, 41,63, 35,62$ ppm; HRMS (ESI-TOF): calc. para C₃₂H₄₆O₁₆[M + H⁺]: 687,2858, observado 687,2856.

10

Métodos para ensayos biológicos

Kits de ensayo

15 El kit de ensayo HORAC (#TA30) se adquirió en Oxford Biomedical Research. El kit de ensayo ORAC (#STA345) se obtuvo de Cell Biolab, San Diego, CA. El estándar SDG se adquirió en Chromadex Inc., San Diego, CA.

Ensayo de actividad del poder reductor

20 La determinación del poder reductor se realizó según lo descrito por Yen y Der (J. Am. Oil Chem. Soc. 1993, 70, 383). El ensayo de poder reductor determina el potencial reductor del compuesto de ensayo que reacciona con ferricianuro de potasio (Fe⁺³) para formar ferrocianuro de potasio (Fe⁺²), que posteriormente reacciona con cloruro férrico para producir un complejo férrico-ferroso que tiene una absorción máxima a 700 nm. Se tomaron diversas concentraciones (1-500 μ M) de compuestos de ensayo en tampón fosfato de sodio (0,1 M, pH 6,6) en microplacas
25 de 96 pocillos y se mezclaron con ferricianuro de potasio (1%). Las muestras se incubaron a 50 °C y se añadió un volumen igual de ácido tricloroacético al 10%. La capa superior se mezcló con agua desionizada (1: 1: 2) y cloruro férrico (0,1%). La absorbancia se leyó a 700 nm en un lector de microplacas Bio-Rad (Bio-Rad, Hercules, CA). El aumento de la absorbancia indica un aumento del poder reductor.

30 Potencial de captura de radical hidroxilo (Ensayo HORAC)

La capacidad de los SDG para captar los radicales hidroxilo en un sistema químico se evaluó utilizando el kit de ensayo HORAC (#TA30) obtenido en Oxford Biomedical Research. Los radicales hidroxilo se generaron a partir de peróxido de hidrógeno por reacción de Fenton. La oxidación de la fluoresceína se midió en un lector de microplacas
35 de fluorescencia. Los antioxidantes inhiben la oxidación de la fluoresceína. El ácido gálico se usó como estándar para la curva de calibración. Los cálculos usaron la concentración de SDG que se ajusta a la parte lineal de la curva de calibración. Las concentraciones de SDG se utilizaron en el intervalo de 8 μ M-1 mM. La capacidad antioxidante contra los radicales hidroxilo se expresó como equivalente de ácido gálico (GAE).

40 Potencial de captura de radical peroxilo (ENSAYO ORAC)

La capacidad de los SDG para captar los radicales peroxilo en un sistema químico se evaluó usando un kit de ensayo ORAC (#STA345) obtenido de Cell Biolab (San Diego, CA). Los radicales de peroxilo se generaron por AAPH (2,2'-azobis(2-amidinopropanodihidrato). La oxidación de la fluoresceína se midió usando un lector de
45 microplacas de fluorescencia. Los antioxidantes inhiben la oxidación de la fluoresceína. Se usó Trolox como estándar para la curva de calibración. Los cálculos usaron las concentraciones de SDG que se ajustan a la parte lineal de la curva de calibración. Las concentraciones de SDG se utilizaron en el intervalo de 8 μ M-1 mM. La capacidad antioxidante contra los radicales peroxilo se expresó como equivalente de Trolox (TE).

50 Ensayo de captura de radicales de DPPH.

La capacidad de los SDG para captar los radicales de DPPH se evaluó según lo descrito por Moree et al. (Free Rad. Antiox, 2011, 1, 31) con modificaciones menores para su uso en microplacas. Brevemente, se incubaron diferentes concentraciones de isómeros SDG y otros compuestos de ensayo con 200 μ l de medio en microplacas de 96
55 pocillos que contenían tampón Tris 0,1 M (pH 7,4) y solución de DPPH 250 μ M, y se mantuvieron en la oscuridad durante 20 min. La absorbancia se leyó a 517 nm en un lector de microplacas Bio-Rad. El ácido ascórbico y el α -tocoferol se utilizaron como antioxidantes conocidos para la comparación. La actividad de captura de radicales se midió como una disminución en la absorbancia de DPPH y se calculó utilizando la siguiente ecuación: Porcentaje de inhibición = $[\text{O.D. control} - \text{O.D. tratado} / \text{O.D. control}] \times 100$.

Ejemplo 10: Potencias de reducción de (S,S)-SDG-1 y (R,R)-SDG-2

El poder reductor de (S,S)-SDG-1 sintético, (R,R)-SDG-2 sintético, (S,S)-SDG-1 natural, ácido ascórbico, y α -tocoferol se determinó por la reducción de K_3FeCN_6 en presencia de $FeCl_3$, según se midió por la absorbancia del complejo férrico-ferroso resultante (Figura 2). El poder reductor de (S,S)-SDG-1 sintético, (R,R)-SDG-2 sintético, y (S,S)-SDG-1 natural era significativamente dependiente de la concentración a concentraciones superiores; sin embargo, en todas las concentraciones ensayadas, los SDG tenían un poder reductor comparable o superior al de los antioxidantes conocidos, el ácido ascórbico y el α -tocoferol, con un aumento notable en la potencia en el intervalo de 200-500 μM . Se observó una relación lineal entre el poder reductor y la concentración de sustrato a concentraciones más bajas (1-100 μM), lo que permitió establecer ecuaciones de línea de regresión para los cinco compuestos. Esto permitió calcular la concentración eficaz máxima media (EC_{50}) para reducir la potencia (Figura 3). Los valores de la EC_{50} (media \pm desv. est.) para (S,S)-SDG-1 y (R,R)-SDG-2 fueron $292,17 \pm 27,71 \mu M$ y $331,94 \pm 21,21 \mu M$, respectivamente. Estos valores fueron comparables con los de (S,S)-SDG-1 natural ($EC_{50} = 275,24 \pm 13,15 \mu M$) pero aproximadamente tres veces superiores que los presentados por el ácido ascórbico ($EC_{50} = 1129,32 \pm 88,79 \mu M$) y el α -tocoferol ($EC_{50} = 944,62 \pm 148,00 \mu M$).

Ejemplo 11: La capacidad de captar los radicales hidroxilo y peroxilo

La capacidad de (S,S)-SDG-1 y (R,R)-SDG-2 sintéticos para captar los radicales hidroxilo y peroxilo como se manifiesta por su inhibición de la oxidación de la fluoresceína se evaluó mediante la capacidad de desviación de los radicales hidroxilo (HORAC, estándar de ácido gálico) y ensayos de capacidad de absorbancia de radicales peroxilo (ORAC, estándar de trolox), respectivamente (Tabla 1). La oxidación de la fluoresceína por los radicales hidroxilo disminuyó por (S,S)-SDG-1 sintético y (R,R)-SDG-2 sintético de una manera dependiente de la concentración y se encontró que era dos veces mayor que el ácido gálico. Sin embargo, la actividad de (S,S)-SDG-1 sintético difirió de (S,S)-SDG-1 natural, probablemente debido a impurezas traza. La oxidación de la fluoresceína por los radicales peroxilo generados utilizando 2,2'-azobis (2-amidinopropano) diclorhidrato (AAPH) se redujo en gran medida en presencia de (S,S)-SDG-1 sintética, (R,R)-SDG-2 y (S,S)-SDG-1 natural, con un doble aumento en la potencia sobre el estándar de trolox (Tabla 1).

Tabla 1: Capacidad antioxidante de SDG sintéticos y naturales

Entrada	Antioxidante	Contra radicales hidroxilo ^a (GAE) ^c	Contra radicales peroxilo ^b (TE) ^d
1.	(S,S)-SDG-1 natural	$3,68 \pm 0,27$	$2,55 \pm 0,11$
2.	(R,R)-SDG-2 sintético	$1,96 \pm 0,27$	$2,20 \pm 0,10$
3.	(S,S)-SDG-1 sintético	$2,09 \pm 0,16$	$3,03 \pm 0,04$

^aDeterminado por ensayo HORAC; ^bDeterminado por ensayo ORAC; ^cEquivalente de ácido gálico; ^dEquivalentes Trolox.

En la Tabla 1, los radicales hidroxilo se generaron a partir de peróxido de hidrógeno por reacción de Fenton. Se generaron los radicales peroxilo por AAPH (2,2'-azobis(2-amidinopropano) diclorhidrato). Se midió la oxidación de fluoresceína. Los cálculos usaron las concentraciones de SDG que ajustaron la parte lineal de la curva de calibración. Los resultados se presentan como media \pm desviación estándar (n = 3).

Ejemplo 12: Actividades de captura de radicales de (S,S)-SDG-1 y (R,R)-SDG-2

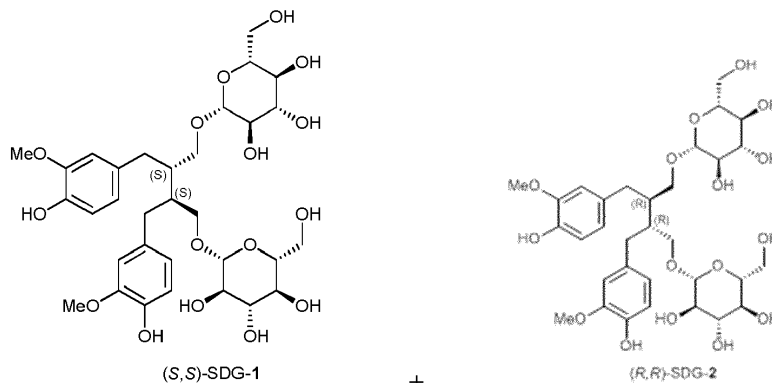
Las actividades de captura de radicales libres de (S,S)-SDG-1 y (R,R)-SDG-2 sintéticos se determinaron usando un ensayo de captura de radicales libres de 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH) y se comparó con las de (S,S)-SDG-1 natural, ácido ascórbico y α -tocoferol (Figura 4). En intervalos bajos (5-25 μM) y de concentración media (50-100 μM), los SDG mostraron potenciales de captura similares; sin embargo, a concentraciones más altas (250-500 μM), la inhibición por (S,S)-SDG-1 sintético fue significativamente menor que la ejercida por (R,R)-SDG-2 y (S,S)-SDG-1 natural. El establecimiento de líneas de regresión para los potenciales en intervalos de concentración baja y media (5-100 μM) permitió determinar la actividad de captura de EC_{50} de radicales libres de estos compuestos. Como se muestra en la Figura 5, (R,R)-SDG-2 sintético ($123,63 \pm 8,67 \mu M$) y (S,S)-SDG-1 sintético ($157,54 \pm 21,3 \mu M$) no fueron significativamente diferentes. Estos valores fueron similares a los presentados por (S,S)-SDG-1 natural ($83,94 \pm 2,80 \mu M$) y α -tocoferol ($132,81 \pm 12,57 \mu M$) pero considerablemente inferiores a los mostrados por ácido ascórbico ($439,56 \pm 11,81 \mu M$). Estos resultados fueron comparables a los indicados para SDG (Moree, S.; Khanum, S.A.; Rajesha, J. Free Rad. Antiox. 2011, 1, 31).

Los expertos en la técnica apreciarán que podrían realizarse cambios en las realizaciones descritas anteriormente

sin apartarse del alcance de la invención, tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

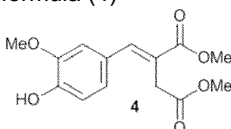
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula ((S,S)-SDG-1) o un compuesto de fórmula (R,R)-SDG-2

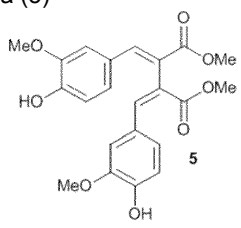


5 comprendiendo el proceso:

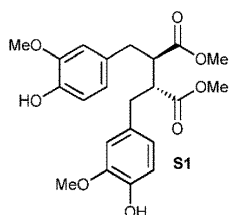
(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (4)



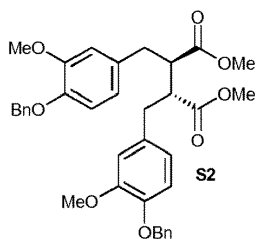
10 con vainillina mediante una reacción de condensación de Stobbe seguida de una reacción de esterificación para preparar el compuesto de fórmula (5)



(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (5) con un agente reductor para preparar un compuesto de fórmula (S1)

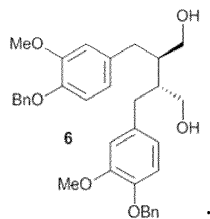


15 en la que, opcionalmente, dicho agente reductor es H₂ y Pd/C;
(c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (S1) con un agente de bencilación para preparar un compuesto de fórmula (S2)

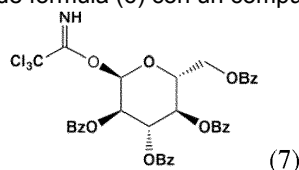


20 en la que, opcionalmente, dicho agente de bencilación es BnBr y NaH;

(d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (S2) con un agente reductor para preparar un compuesto de fórmula (6)



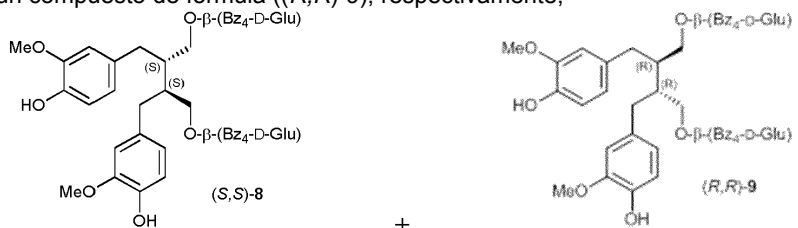
5 en la que, opcionalmente, dicho agente reductor es hidruro de litio y aluminio (LAH) en THF;
(e) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (6) con un compuesto de fórmula (7)



para preparar un compuesto de fórmula ((S,S)-S3) o un compuesto de fórmula ((R,R)-S4), respectivamente,



10 (f) escindir los éteres bencílicos del compuesto de fórmula ((S,S)-S3) y los éteres bencílicos del compuesto de fórmula ((R,R)-S4), seguido de un procedimiento de separación para preparar un compuesto de fórmula ((S,S)-8) o un compuesto de fórmula ((R,R)-9), respectivamente,



15 y
(g) desproteger el compuesto de fórmula ((S,S)-8) o el compuesto de fórmula ((R,R)-9) para preparar el compuesto de fórmula ((S,S)-SDG-1) o el compuesto de fórmula ((R,R)-SDG-2), respectivamente.

2. El proceso de la reivindicación 1, en el que dicha reacción de la etapa (e) se realiza en presencia de un ácido de Lewis, tal como TMSOTf.

20 3. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que dicha reacción de la etapa (e) se realiza en presencia de tamices moleculares activados.

4. El proceso de la reivindicación 1, en el que dicha escisión se realiza en presencia de H₂ y Pd/C en MeOH.

25 5. El proceso de la reivindicación 1, en el que dicho procedimiento de separación se realiza usando cromatografía preparativa de capa fina.

6. El proceso de la reivindicación 1, en el que dicha desprotección de la etapa (g) se realiza en una 30 solución de NaOMe y MeOH.

7. El proceso de la reivindicación 1, en el que dicha reacción de condensación de Stobbe se realiza en MeOH y en presencia de litio.

8. El proceso de la reivindicación 7, en el que dicho litio está en forma de alambres de litio.

9. El proceso de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto de fórmula (4) se prepara por el proceso
5 que comprende hacer reaccionar vainillina con succinato de metilo a través de una reacción de condensación de Stobbe, seguida de una reacción de esterificación.

10. El proceso de la reivindicación 9, en el que dicha reacción de condensación de Stobbe se realiza en MeOH y en presencia de cables de litio.

10

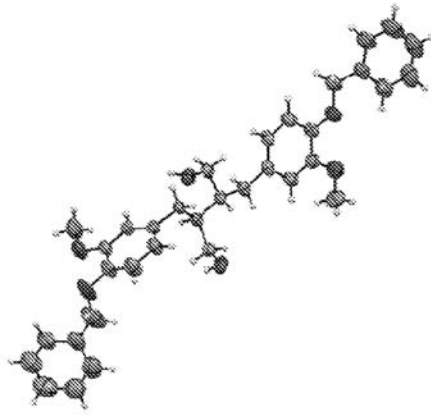


Figura 1

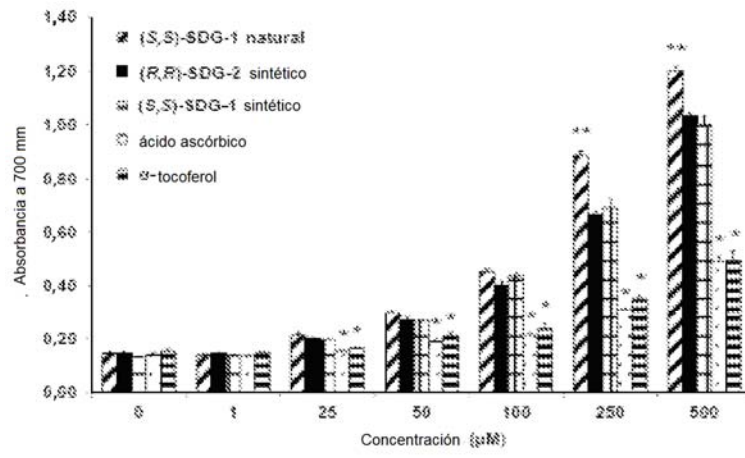


Figura 2

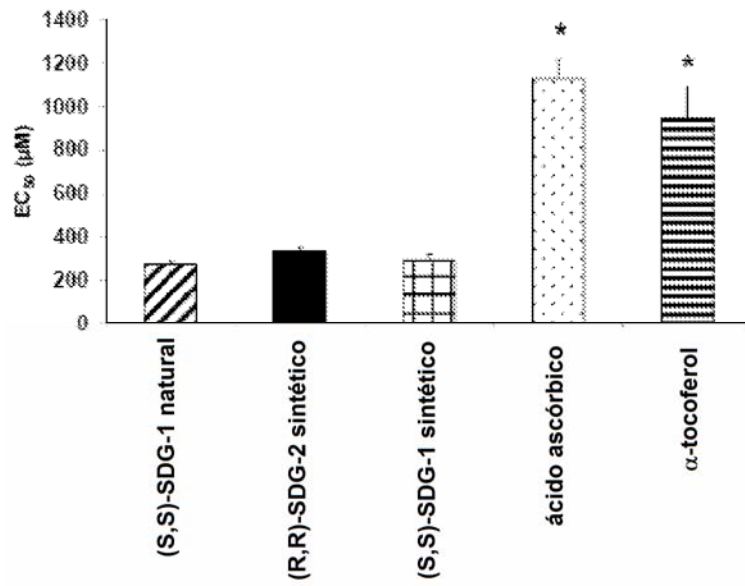


Figura 3

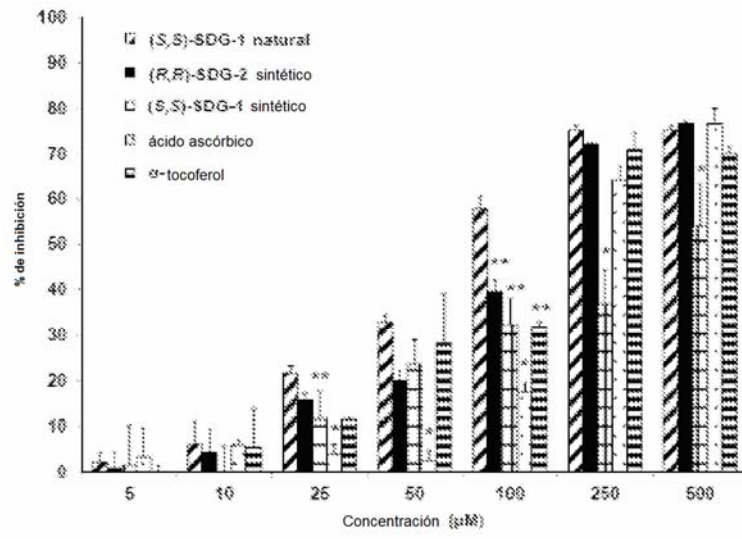


Figura 4

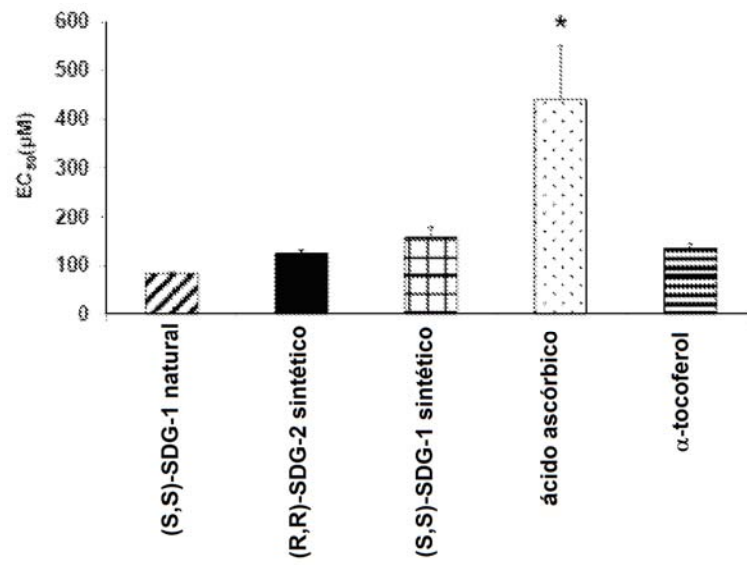


Figura 5

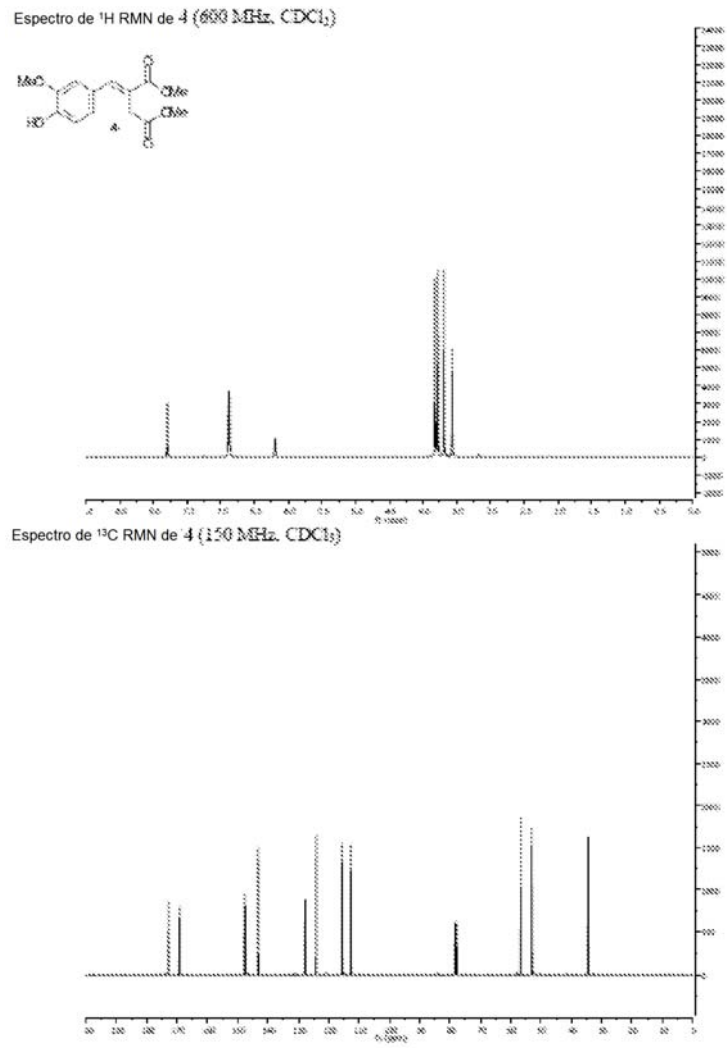


Figura 6

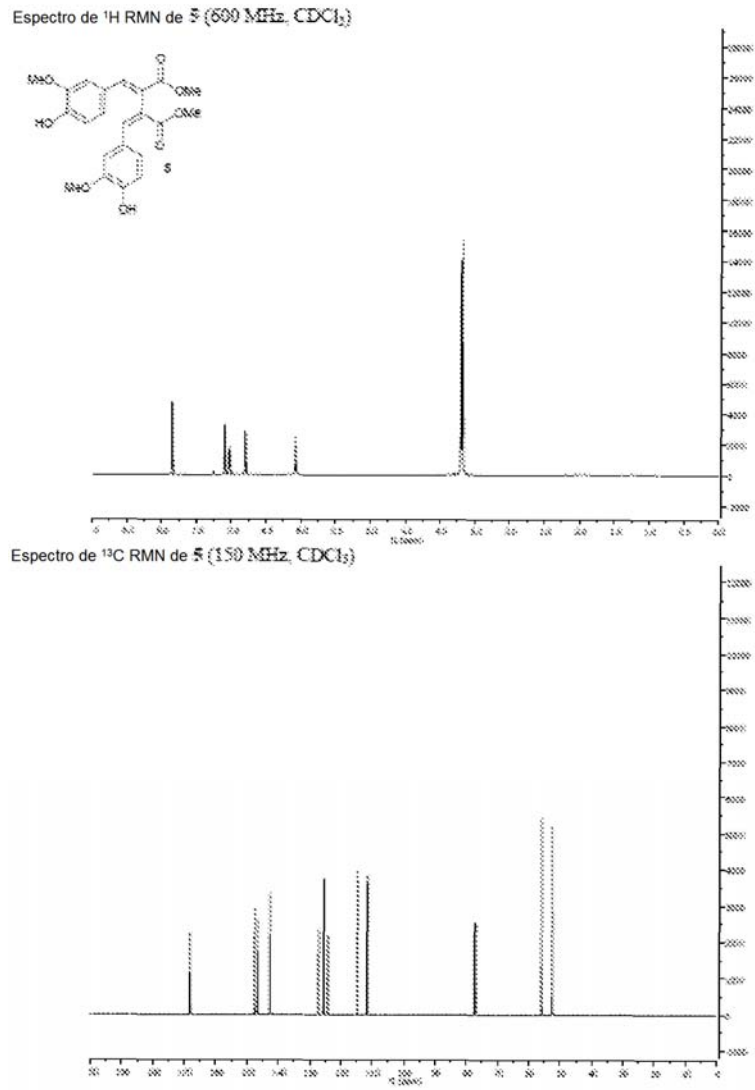


Figura 7

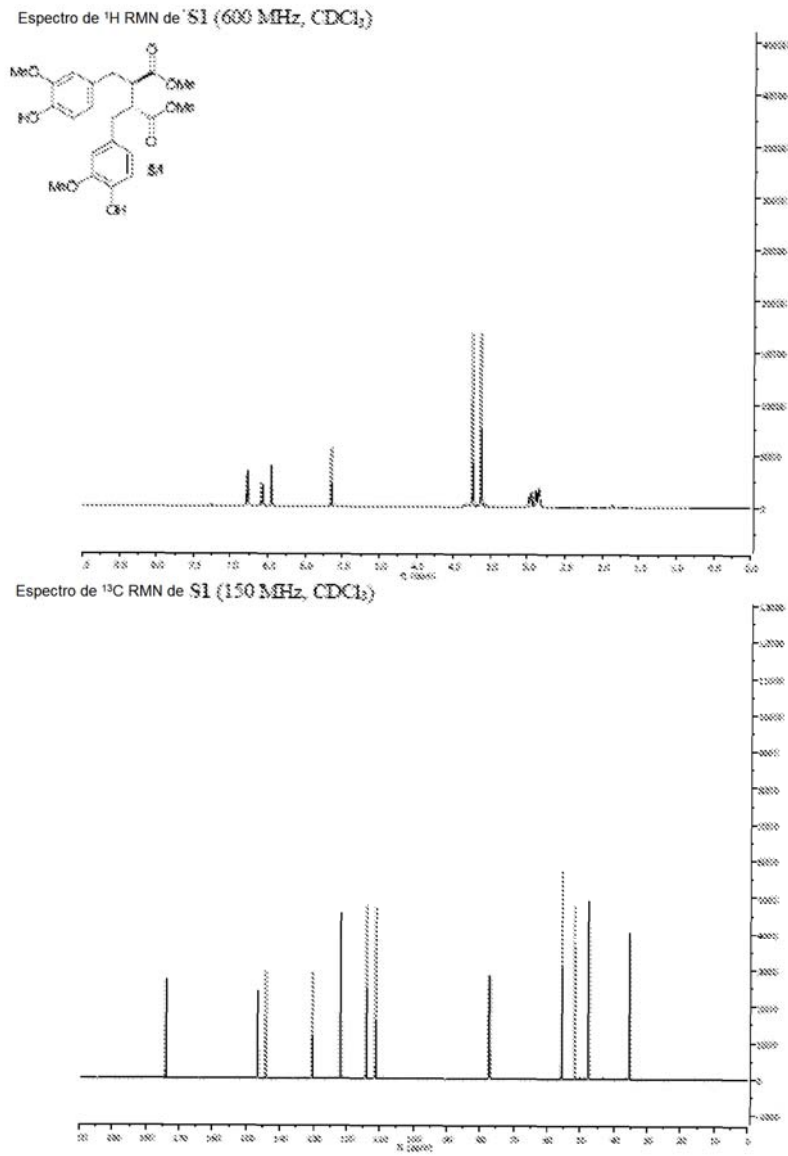


Figura 8

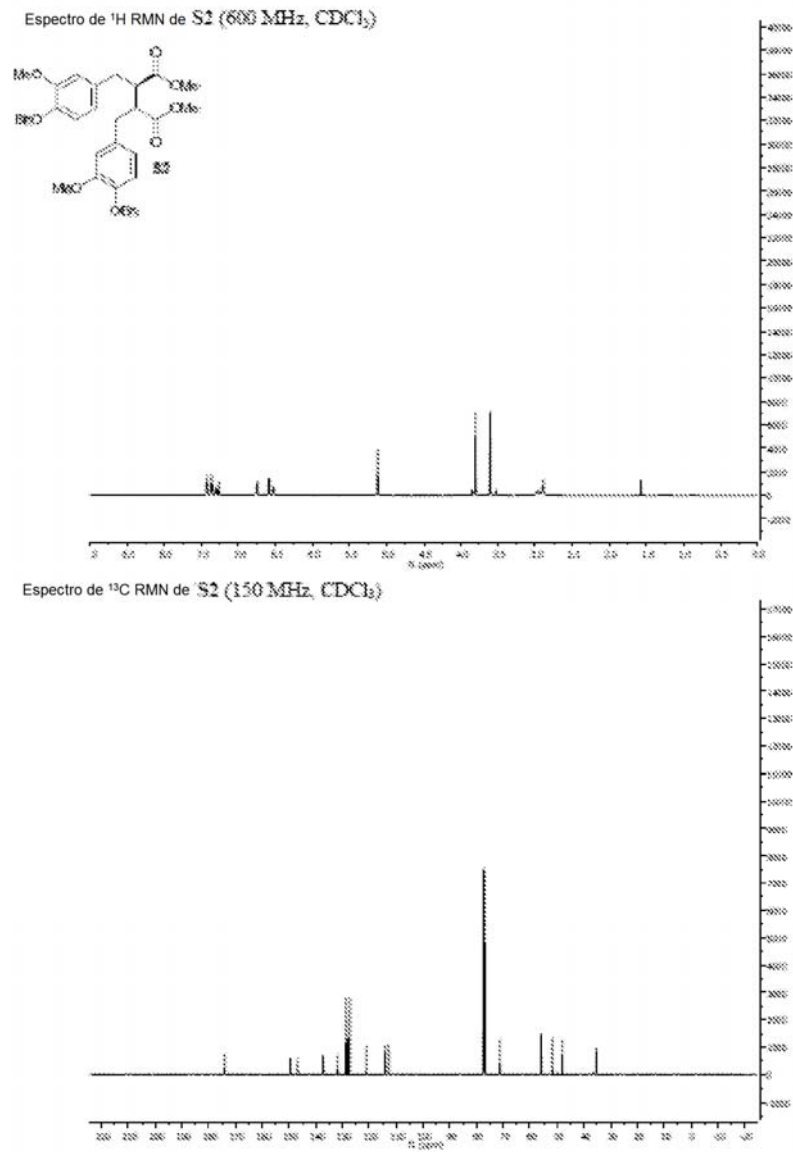


Figura 9

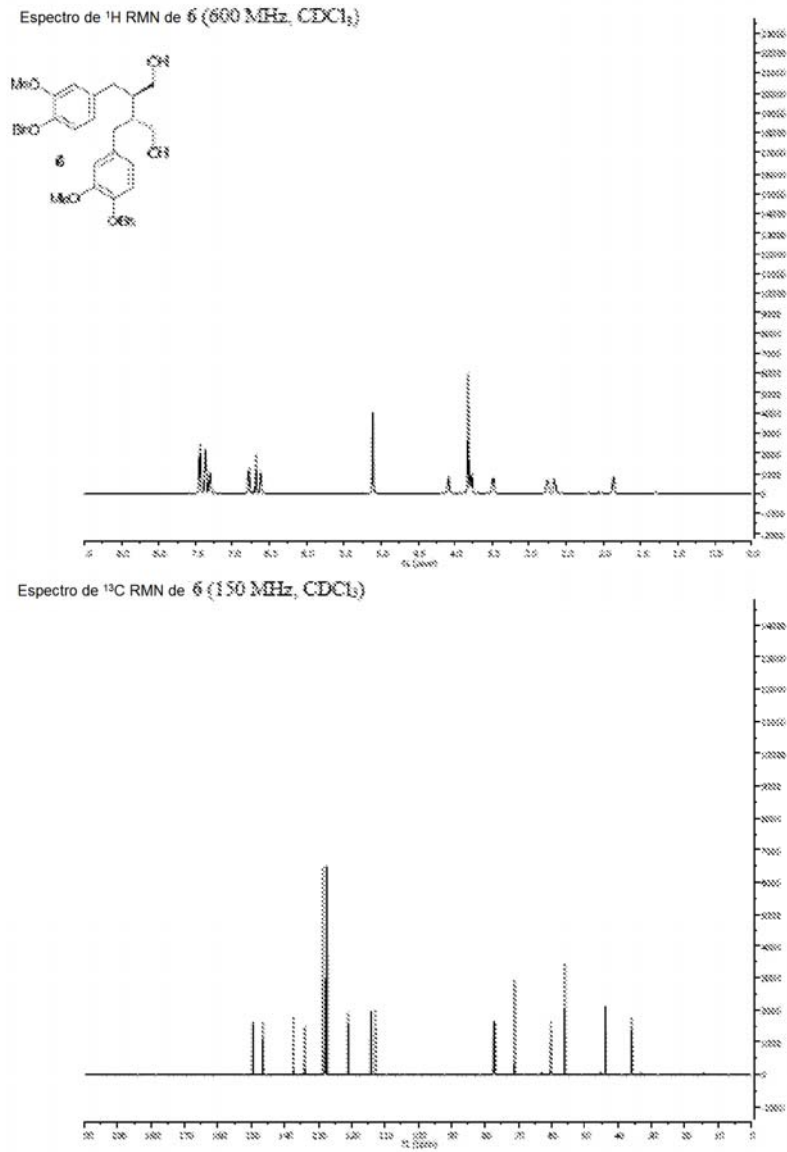


Figura 10

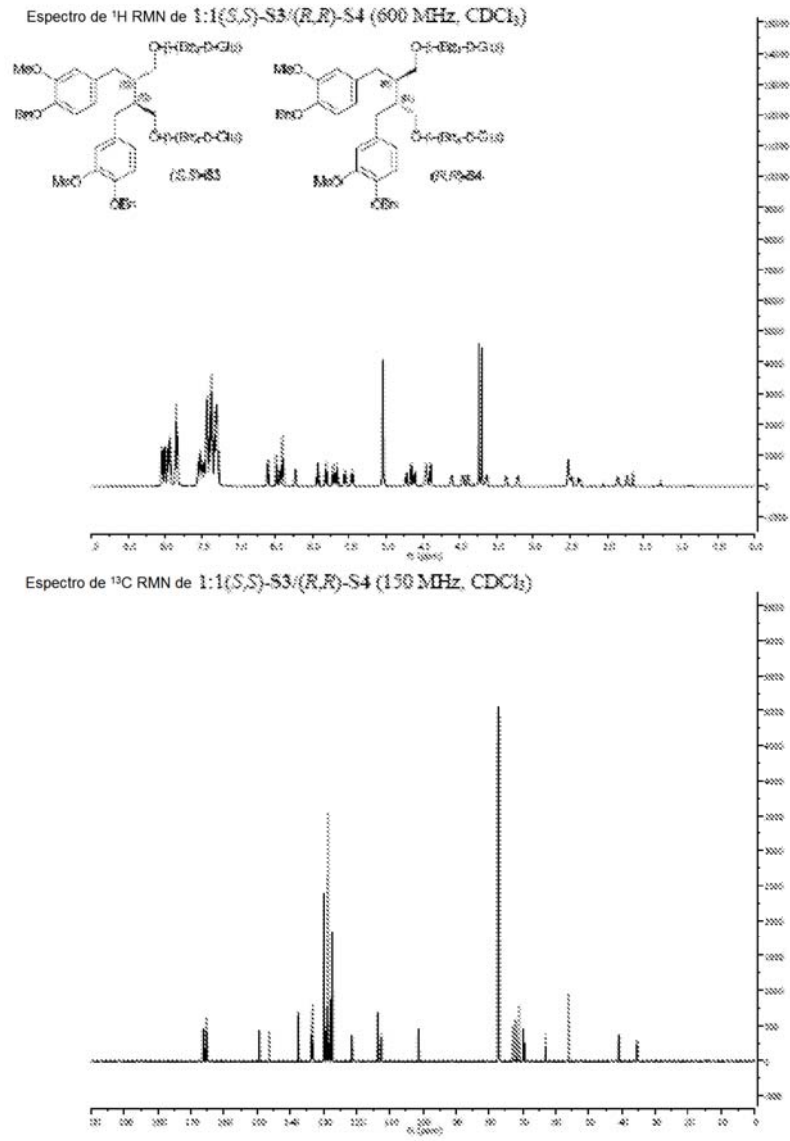


Figura 11

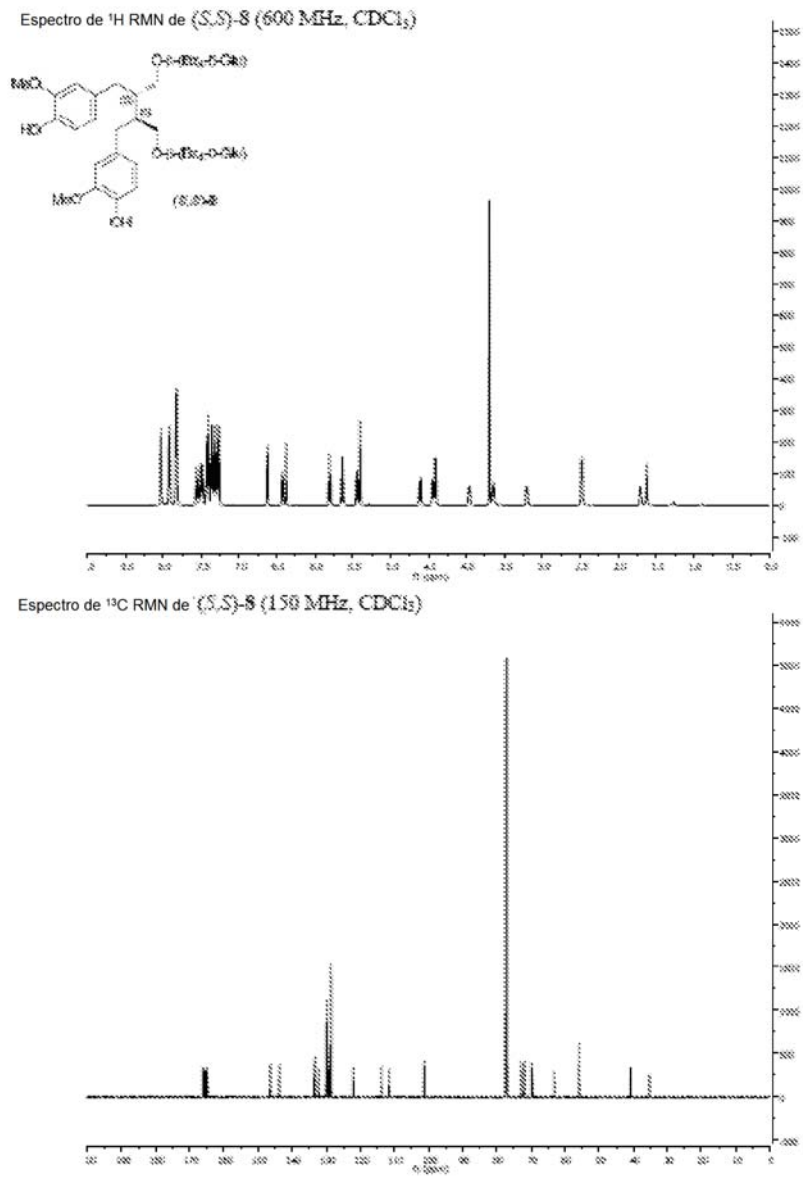


Figura 12

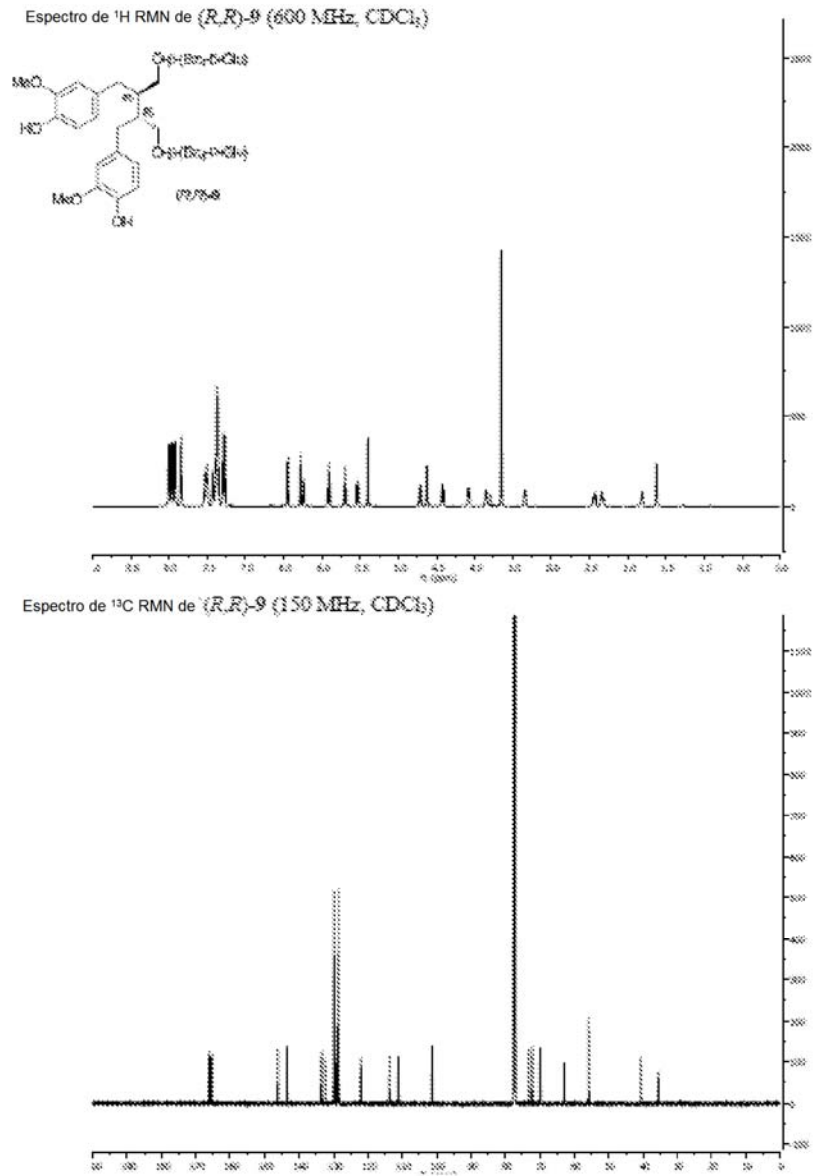


Figura 13

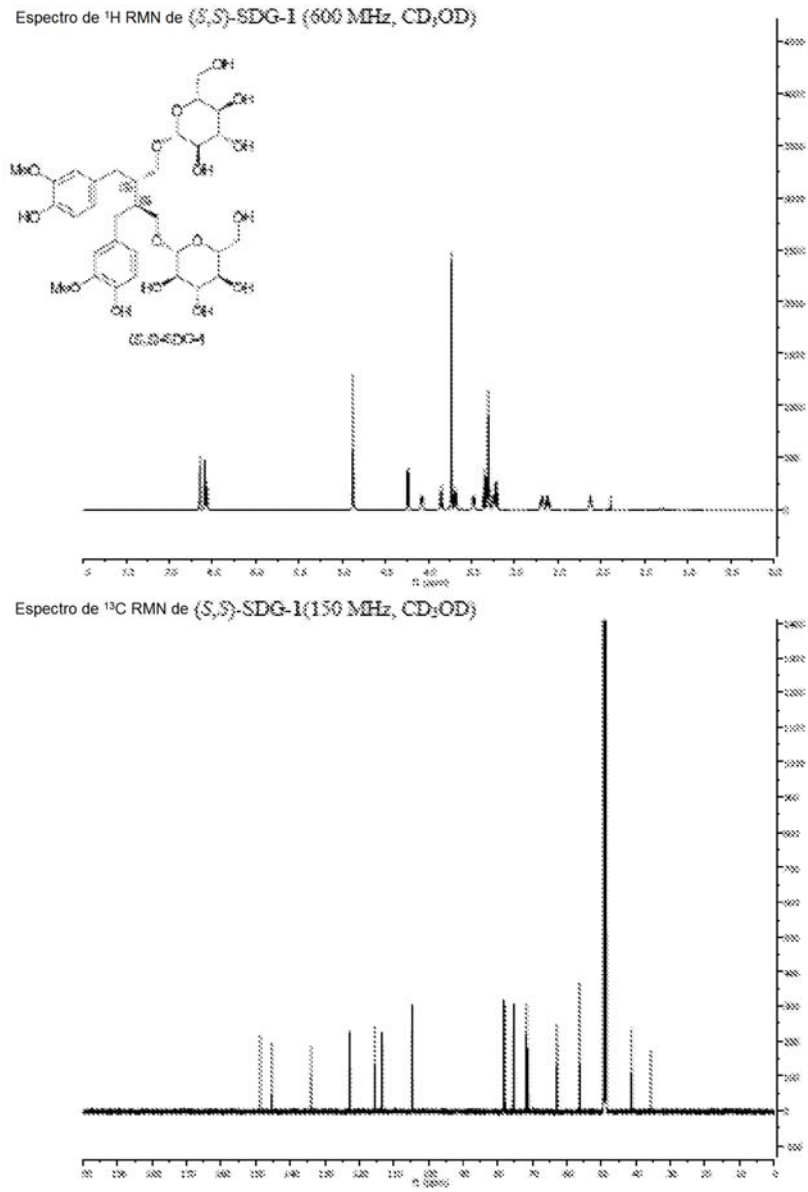


Figura 14

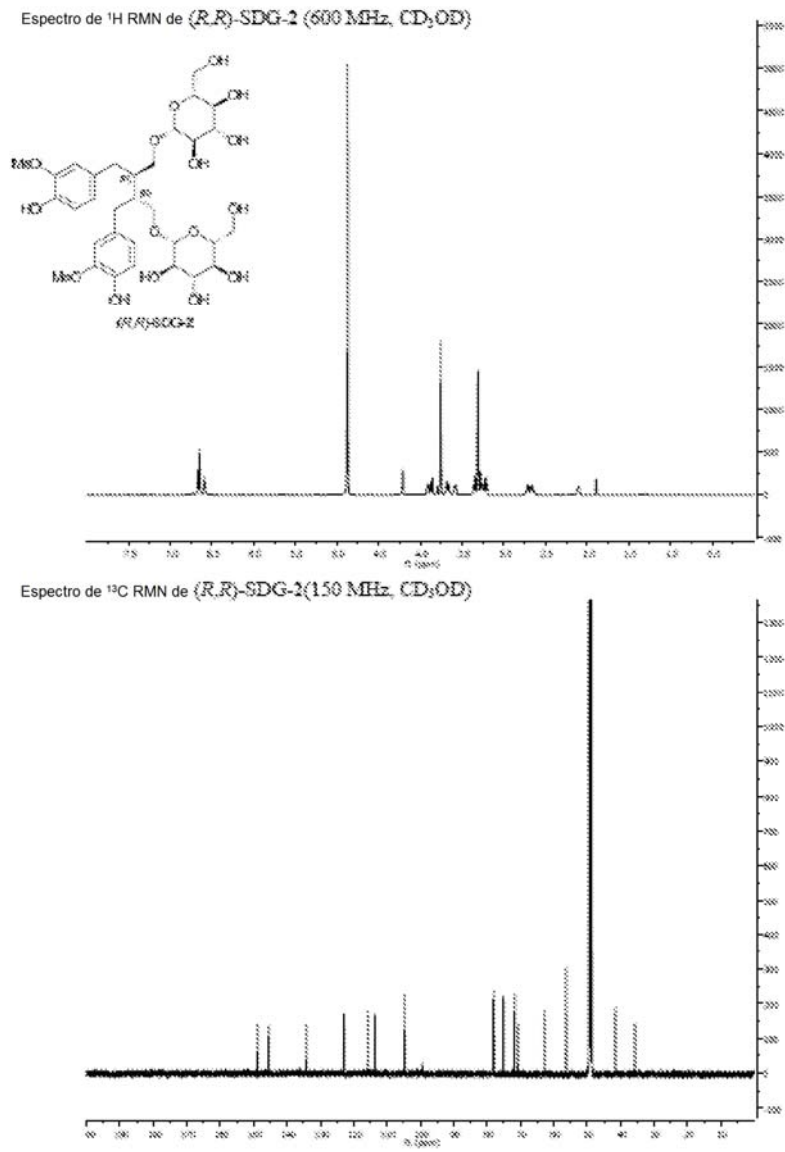


Figura 15