

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 636 441**

51 Int. Cl.:

C07D 311/30 (2006.01)

C07D 311/74 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.01.2012 PCT/IN2012/000052**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.08.2012 WO12101652**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.01.2012 E 12739384 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.05.2017 EP 2668176**

54 Título: **Un procedimiento novedoso para la síntesis de polifenoles**

30 Prioridad:

27.01.2011 IN DE01962011

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

05.10.2017

73 Titular/es:

**SPHAERA PHARMA PTE. LTD (100.0%)
8 Temasek Boulevard, 22-03 Suntec Tower 3
SG**

72 Inventor/es:

**DUGAR, SUNDEEP;
MAHAJAN, DINESH;
GIANNOUSIS, PANTELIS, PETER;
SINGH, VIJAY y
KAPOOR, KAMAL KISHORE**

74 Agente/Representante:

CONTRERAS PÉREZ, Yahel

ES 2 636 441 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

Un procedimiento novedoso para la síntesis de polifenoles

5 **Campo de la invención**

La presente invención proporciona procedimientos sintéticos para preparar polifenoles racémicos y/u ópticamente puros y sus diversos derivados funcionalizados.

10 **Antecedentes de la invención**

Los productos naturales polifenólicos son de interés actual debido a sus numerosas actividades biológicas, su presencia generalizada en los productos alimenticios y su relevancia para la salud humana. Los productos naturales polifenólicos tienen uno o varios grupos hidroxilo en sus anillos aromáticos y con frecuencia un grupo hidroxilo adicional en la posición 3. En la naturaleza se han encontrado diferentes patrones de hidroxilación de los anillos A y B. Ejemplos representativos incluyen: (-)-epiafzelequina, (+)-catequina, (-)-epicatequina, (-)-galocatequina, (-)-epigalocatequina, sus respectivos ésteres de 3 galatos, así como dos ésteres 3-(30-metil)galato, que se denominan colectivamente en la presente memoria como "catequinas". La (+)-catequina, (-)-catequina, (+)-epicatequina y (-)-epicatequina son flavan-3-oles, siendo la (+)-catequina, (-)-epicatequina la más abundante. Las catequinas constituyen aproximadamente el 25 % del peso seco de las hojas de té frescas, aunque el contenido total varía ampliamente dependiendo de la variedad del té y de las condiciones de crecimiento. Las catequinas también están presentes en la dieta humana en el chocolate, las frutas, las verduras y el vino. Las catequinas también se han usado en el tratamiento de síndromes coronarios agudos, incluyendo pero sin limitarse a infarto de miocardio y angina; episodios isquémicos agudos en otros órganos y tejidos, incluyendo pero sin limitarse a lesión renal, isquemia renal y enfermedades de la aorta y sus ramas, lesiones derivadas de intervenciones médicas, incluyendo pero sin limitarse a procedimientos de revascularización coronaria (CABG) y reparación de un aneurisma; cáncer y enfermedades metabólicas, incluyendo pero sin limitarse a diabetes mellitus. Los beneficios para la salud de las catequinas se han atribuido ampliamente a las propiedades antioxidantes, los efectos sobre los microorganismos intestinales y la absorción de nutrientes y los efectos sobre el metabolismo y las enzimas metabólicas.

Las catequinas para su uso como preparaciones farmacéuticas y neutracéuticas se han obtenido mediante extracción de plantas, seguido si se desea por purificación de especies de catequinas individuales usando métodos cromatográficos. Para probar definitivamente las estructuras y desarrollar relaciones estructura-actividad asignadas a los compuestos purificados a partir del cacao, y otras fuentes, deben hacerse comparaciones de una estructura definida preparada sintéticamente con polifenoles como la epicatequina. Los monómeros, dímeros y oligómeros sintéticos son útiles en diversos modelos in vitro y en última instancia in vivo para la actividad farmacológica.

Desde un punto de vista puramente sintético, sin embargo, tales moléculas presentan dificultades para controlar la estereoquímica deseada, así como la sensibilidad de los compuestos no protegidos a ácidos, bases y agentes oxidantes. Existen ciertos procedimientos disponibles para la síntesis de epicatequina, sin embargo, los procedimientos y el material de partida son muy costosos o el producto final es de muy bajo rendimiento, dando lugar a un producto final muy costoso. Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de procedimientos de síntesis eficientes para la preparación a gran escala de epicatequinas y monómeros de catequina a partir de fuentes comercialmente disponibles.

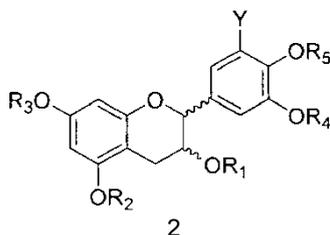
45 **Objetivos de la invención**

Un objeto de la invención es proporcionar un método de síntesis novedoso para obtener polifenoles en formas isoméricamente puras y/o racémicas.

50 **Breve descripción de la invención**

La presente invención se refiere a un procedimiento sintético novedoso para preparar polifenoles o sus derivados tanto como mezclas racémicas como formas enantioméricamente puras de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Fórmula (I)



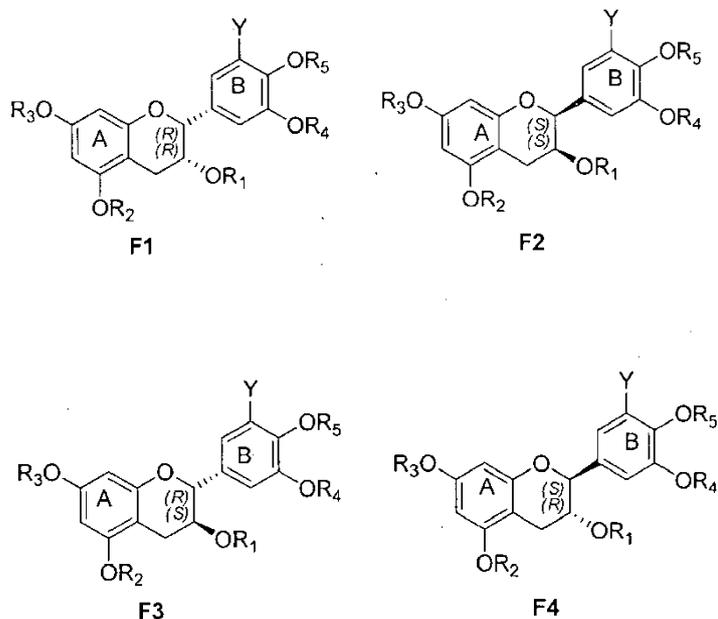
En la que

Y se selecciona del grupo que consiste en H y OR₆;

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, Ac, Bn, alilo, propargilo, bencilo, 2-fluoroetilo, 4-nitrobencilo, 4-clorobencilo, 4-metoxibencilo, 4-metoxibenzonitrilo, cinamilo, 4-crotonilo de metilo, but-2-en-1-ilo, 2-pentenilo, (3-prop-1-en-1-il)sulfonilbenceno, 1-trimetilsilil-prop-1-in-3-ilo, 2-octin-1-ilo, 2-butin-1-ilo, 2-picolilo, 3-picolilo, 4-picolilo, quinolin-4-ilmetilo, acetonitrilo, 2-metiloxirano, fluorometilo, nitrometilo, acetato-2-il-metilo, metoximetilo, acetamida, 1-feniletanona-2-ilo, 2-butanona-1-ilo, clorometilo, metilfenilsulfona, 1-bromo-prop-1-eno-3-ilo, t-butilo, metilo, etilo, alilo, trimetil-sililo, t-butildifenilsililetilo.

10

La fórmula (I) puede considerarse que comprende los siguientes compuestos **F1** a **F4**



15

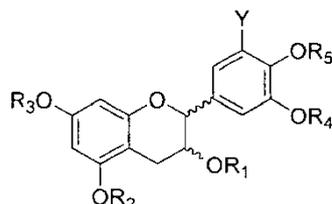
en las que Y, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ son como antes.

Descripción detallada de la invención

20

La presente invención se refiere a un procedimiento sintético novedoso para preparar polifenoles o sus derivados tanto como mezclas racémicas como formas enantioméricamente puras de Fórmula (I), sus mezclas racémicas, enantiómeros, diastereómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Fórmula (I)



25

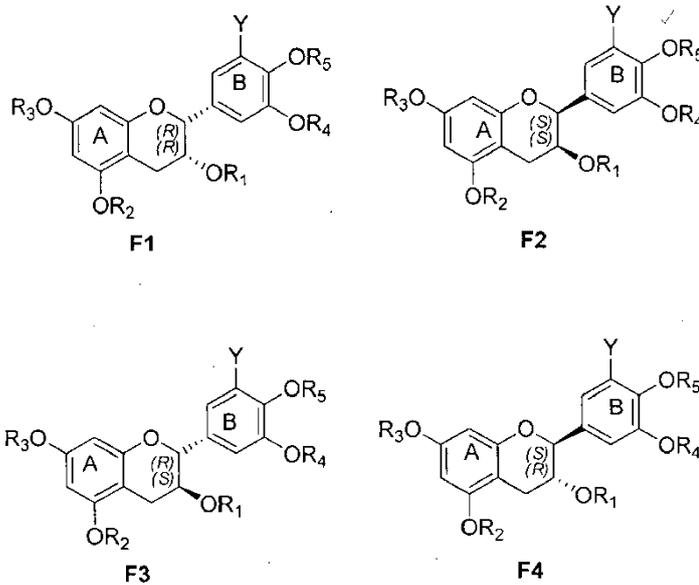
En la que

Y se selecciona del grupo que consiste en H y OR₆;

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, Ac, Bn, alilo, propargilo, bencilo, 2-fluoroetilo, 4-nitrobencilo, 4-clorobencilo, 4-metoxibencilo, 4-metoxibenzonitrilo, cinamilo, 4-crotonilo de metilo, but-2-en-1-ilo, 2-pentenilo, (3-prop-1-en-1-il)sulfonilbenceno, 1-trimetilsilil-prop-1-in-3-ilo, 2-octin-1-ilo, 2-butin-1-ilo, 2-picolilo, 3-picolilo, 4-picolilo, quinolin-4-ilmetilo, acetonitrilo, 2-metiloxirano, fluorometilo, nitrometilo, acetato-2-il-metilo, metoximetilo, acetamida, 1-feniletanona-2-ilo, 2-butanona-1-ilo, clorometilo, metilfenilsulfona, 1-bromo-prop-1-eno-3-ilo, t-butilo, metilo, etilo, alilo, trimetil-sililo, t-butildifenilsililetilo.

35

La fórmula (I) puede considerarse que comprende los siguientes compuestos **F1** a **F4**

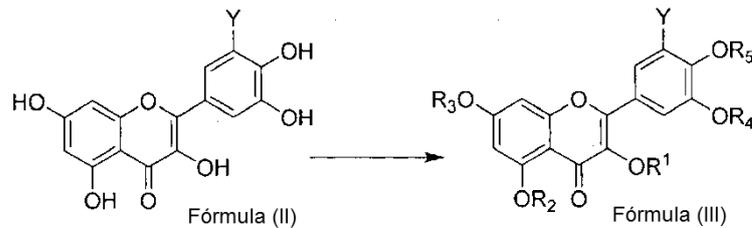


5 En la que R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ son como antes.

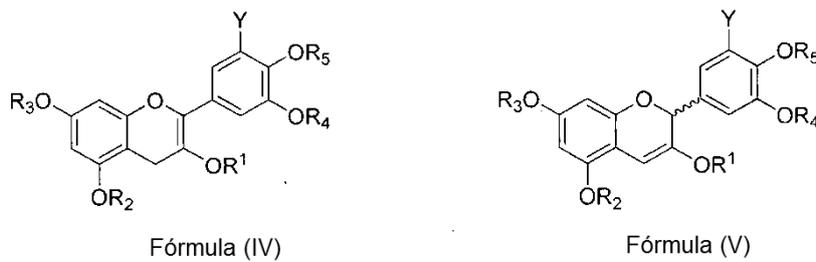
La invención se refiere a un método novedoso para preparar los compuestos de Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 El procedimiento de esta invención comprende una o más de las siguientes etapas, e ilustradas en el **Esquema 1** comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

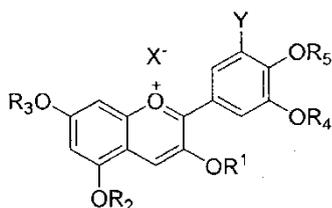
15 i. proteger los grupos hidroxilo de un compuesto de Fórmula (II) con uno o más grupos protectores, para dar un compuesto de Fórmula (III);



20 ii. tratar dicho compuesto de Fórmula (III) con un agente reductor para producir un compuesto seleccionado del grupo de Fórmula (IV), Fórmula (V) y Fórmula (VI), en la que X se selecciona entre haluro, acetato, trifluoroacetato, metanosulfonato, hidroxilo, etc.



25

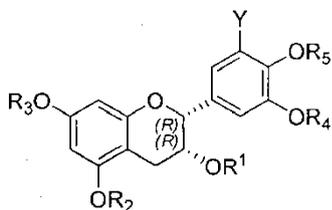


Fórmula (VI)

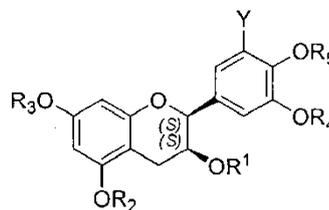
- y
 5 iii. tratar un compuesto seleccionado del grupo de Fórmula (IV), Fórmula (V), o Fórmula (VI) con un agente reductor para producir un compuesto de Fórmula (I).

El procedimiento de la presente invención puede proporcionar en forma pura la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) o la Fórmula (VI) o una mezcla de la fórmula (IV) y (V).

- 10 La reducción del compuesto puede ser quiral o aquiral, lo que puede producir un compuesto de Fórmula (I) como un enantiómero único o una mezcla enriquecida enantioméricamente, por ejemplo los compuestos diastereómero R,R (Fórmula (VII)), el diastereómero S,S (Fórmula (VIII)) o una mezcla de los mismos:



Fórmula (VII)



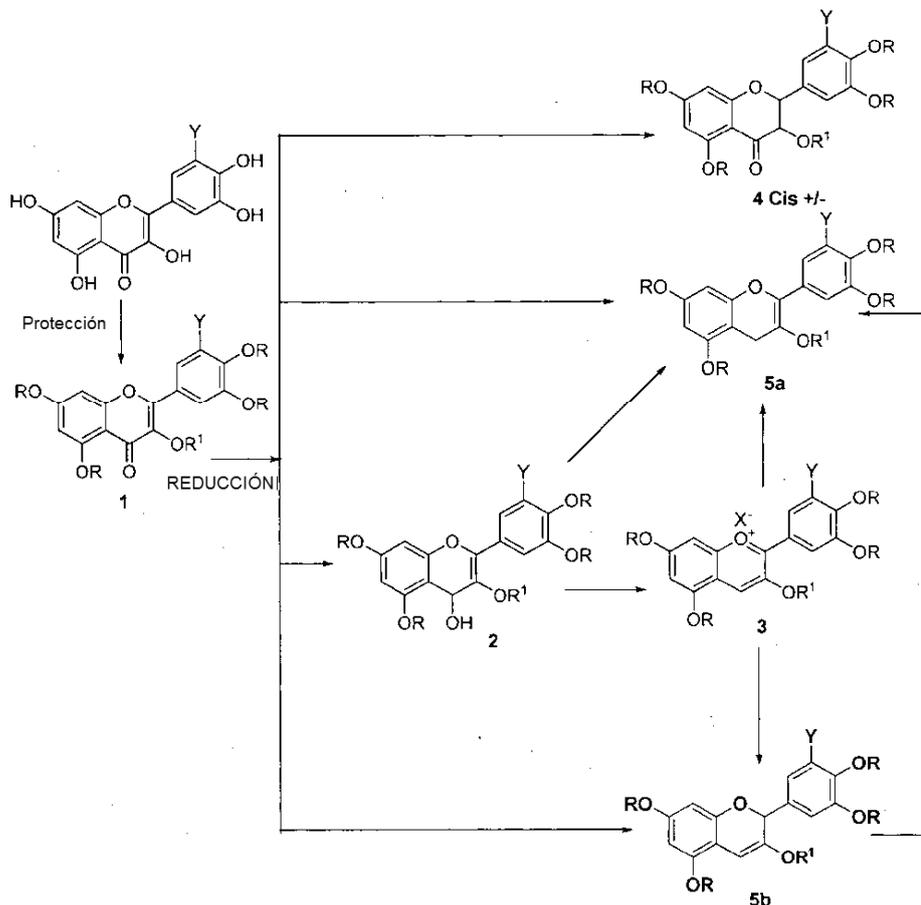
Fórmula (VIII)

- 15 El procedimiento de la presente invención puede producir compuestos de Fórmula (I) tales como (S,S)-epicatequina, (R,R)-epicatequina, una mezcla de (S,S)-epicatequina y (R,R)-epicatequina, (S,S)-epigallocatequina, (R,R)-epigallocatequina y una mezcla de (S,S)-epigallocatequina y (R,R)-epigallocatequina.

Las etapas ilustradas anteriormente están representadas esquemáticamente en el **Esquema 1** sintético general e ilustran los diversos intermedios que están o pueden estar implicados en estas conversiones:

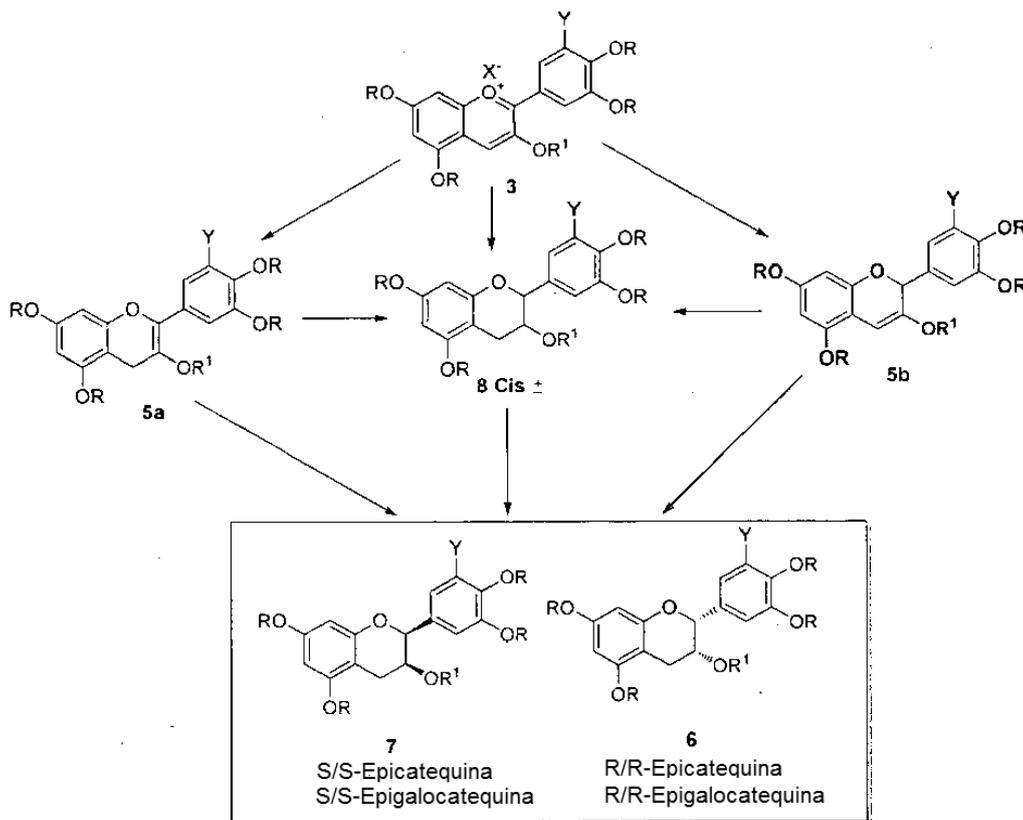
20

Esquema 1: Esquema sintético general que ilustra los diversos intermediarios que se obtienen o se pueden obtener por reducción de quercetina o polifenoles relacionados



El material de partida protegido [1] pueden reducirse a compuestos tales como [3] directamente o a través del intermedio [2] usando agentes reductores adecuados tales como hidruro de litio y aluminio en un disolvente tal como tetrahidrofurano y seguido de tratamiento con un ácido tal como ácido clorhídrico. El compuesto 3 también puede convertirse en [5a] y/o [5b] usando un agente reductor tal como NaCNBH₃ en un disolvente tal como DCM. Otro alcohol alílico [2] puede convertirse por calentamiento en 5a usando un reactivo tal como trietilsilano en un disolvente tal como tetrahidrofurano. [1] también puede reducirse selectivamente a [4] en presencia de un reactivo tal como hidruro de litio y aluminio con o sin sal de cobre como cocatalizador en un disolvente tal como tetrahidrofurano a una temperatura que varía de 60 - 80 °C.

El procedimiento como el anterior puede adaptarse para la síntesis de epicatequina o epigalocatequina, como se representa en el Esquema 2.

Esquema 2: Síntesis de epicatequina y polifenoles relacionados

Como en el Esquema 2, la hidrogenación secuencial y la desprotección de **[3]** y/o **[5a/b]** con un reactivo tal como paladio sobre carbono en una atmósfera reductora tal como hidrógeno puede conducir a la formación de epicatequina o epigallocatequina racémica **[8]** en mayor cantidad junto con una cantidad menor de análogos de catequina. El compuesto racémico **[8]** puede resolverse en un enantiómero puro con la técnica conocida en la bibliografía, tal como resolución enzimática usando lipasas/esterasas y/o resolución química, produciendo diastereómeros con un ácido quiral. La hidrogenación aquiral de **[3]** o **[5a]** y/o **[5b]** en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono en un disolvente tal como acetato de etilo en atmósfera reductora tal como hidrógeno puede proporcionar ácido racémico **[8]**. La reducción quiral de **[3]** o **[5a]** y/o **[5b]** en presencia de un agente reductor quiral tal como zinchona u otro catalizador metálico modificado con alcaloides con una atmósfera reductora tal como hidrógeno en un disolvente tal como tetrahidrofurano puede proporcionar **[6]** o **[7]** ópticamente enriquecidos o puros como productos principales.

15 Protección de los compuestos de la presente invención

Los compuestos de **Fórmula (I)**, que contienen más de un grupo hidroxilo pueden protegerse por métodos adecuados para proteger grupos hidroxilo.

20 Los compuestos de **Fórmula (I)** pueden obtenerse por fuentes naturales o fuentes sintéticas y pueden ser anhidros, hidratados o como un dihidrato.

Los métodos adecuados para la protección del grupo hidroxilo pueden efectuarse mediante alquilación, siliación o esterificación para formar un éter, un éster, un acetato, un cloroacetato, un trifluoroacetato, un pivaloato, un benzoato, un 1,2-isopropilideno o un 1,3-isopropilideno.

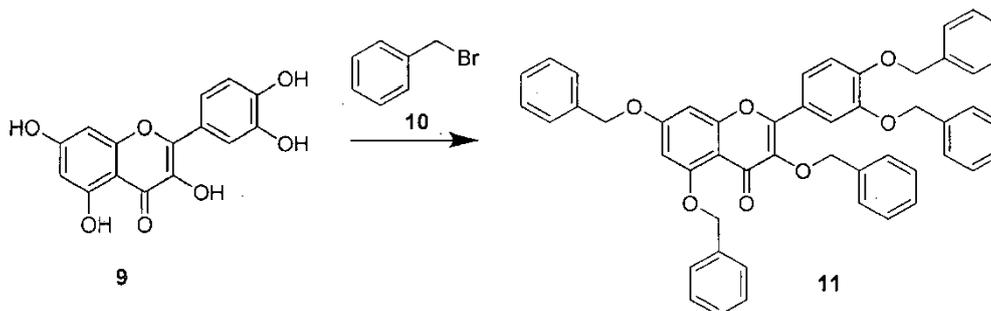
Un método adecuado de protección de los grupos hidroxilo implica la alquilación. Los agentes alquilantes incluyen cloruros, bromuros, yoduros o alquilsulfonatos de alquilo. Ejemplos específicos de agentes alquilantes incluyen bromuro de alilo, bromuro de propargilo, bromuro de bencilo, bromuro de 2-fluoroetilo, bromuro de 4-nitrobencilo, bromuro de 4-clorobencilo, bromuro de 4-metoxibencilo, α -bromo-p-tolunitrilo, bromuro de cinamilo, 4-bromocrotonato de metilo, bromuro de crotilo, 1-bromo-2-penteno, 3-bromo-1-propenil-fenil-sulfona, 3-bromo-1-trimetilsilil-1-propino, 3-bromo-2-octino, 1-bromo-2-butino, cloruro de 2-picolilo, cloruro de 3-picolilo, cloruro de 4-

picolilo, 4-bromometilquinolina, bromoacetnitrilo, epiclorhidrina, bromofluorometano, bromonitrometano, bromoacetato de metilo, cloruro de metoximetilo, bromoacetamida, 2 bromoacetofenona, 1- bromo-2-butanona, bromo clorometano, bromometil fenil sulfona y 1,3-dibromo-1-propeno.

5 Un reactivo preferido para la alquilación puede ser un haluro de bencilo, tal como bromuro de bencilo.

Por ejemplo, la protección del grupo hidroxilo del polifenol por alquilación usando haluro de bencilo como el agente alquilante se representa en el Esquema 3.

Esquema 3: Protección del hidroxilo mediante alquilación usando haluro de bencilo



10

La protección del grupo hidroxilo por reacción de alquilación puede llevarse a cabo en presencia de una base fuerte y un disolvente orgánico polar.

15 La base puede seleccionarse entre hidruro de metal alcalino, dialquilamida, bis(trialquilsilil)amida, carbonatos o hidróxido, más preferiblemente un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de potasio.

El disolvente puede ser un disolvente polar miscible en agua seleccionado entre acetonitrilo, tetrahidrofurano (tetrahidrofurano), dimetilacetamida, dioxano, N,N-dimetilformamida, un sulfóxido tal como dimetilsulfóxido o N-

20 metilpirrolidinona. Preferiblemente, el disolvente es dimetilformamida.

La reacción de alquilación para la protección de los grupos hidroxilo de la quercetina [9] puede llevarse a cabo durante un período de 4-7 horas, preferiblemente a presión atmosférica ya una temperatura que varía de 60-80 °C por reacción con [10] para dar el compuesto protegido [11].

25

Reducción de los compuestos de la presente invención

La reducción de los compuestos de Fórmula (1) puede llevarse a cabo mediante el uso de agentes reductores adecuados tales como hidruro metálico que puede incluir hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio de sodio, hidruro de litio y aluminio, borohidruro de sodio, hidruro de aluminio, hidruro de diisobutilaluminio, amalgama de hidruro de trialcoxi aluminio de sodio, amalgama de zinc y mercurio e hidruro de bis(2-metoxietoxi) aluminio de sodio. Preferiblemente, el agente reductor es hidruro de litio y aluminio.

30

La reducción puede llevarse a cabo en presencia de ácidos de Lewis tales como cloruro de aluminio, cloruro de cerio, cloruro de zinc, trifluoruro de boro, yodo.

35

La reacción de reducción puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente, que puede seleccionarse del grupo que comprende metil terc-butil éter, tetrahidrofurano, éter dietílico, tolueno, acetonitrilo, etc. Preferiblemente, el disolvente es metil terc-butil éter. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura comprendida entre -10 °C y 80 °C.

40

Por ejemplo, la reducción de los compuestos de Fórmula (I) puede ilustrarse mediante el esquema 1.

Reducción y/o desprotección de polifenoles protegidos

45 La reducción y desprotección pueden llevarse a cabo por métodos tales que ambas reacciones se lleven a cabo simultáneamente.

El catalizador de hidrogenación es un catalizador de hidrogenación que se selecciona del grupo que consiste en platino, paladio, rutenio, rodio y níquel, etc.

50

Un catalizador preferido es mediante el uso de hidrógeno en presencia de paladio sobre carbono al 10 %.

La reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes seleccionados entre metanol, etanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, ácido acético o sus mezclas, donde preferiblemente el disolvente es metanol, etanol, acetato de etilo o sus mezclas.

- 5 La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura que varía de 25 - 60 °C y a una presión que varía de 4 – 50 psi.

Si la protección de la quercetina es por grupos bencilo, la desprotección puede ser facilitada mediante hidrogenolisis.

- 10 Se entiende que la desprotección y la reducción pueden producir catequina. Por lo tanto, se prevé que la catequina isoméricamente pura y la catequina racémica se pueden preparar por el mismo procedimiento que se reivindica en esta invención y se incluye dentro del alcance de esta invención.

La presente invención incluye un procedimiento de conversión del compuesto de Fórmula (VI) en el compuesto de Fórmula (IV), mediante el uso del agente reductor.

15

El agente reductor puede seleccionarse del grupo que comprende hidruros metálicos que pueden incluir hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio de sodio, hidruro de litio y aluminio, borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, hidruro de aluminio, hidruro de isobutil aluminio, hidruro de trialcóxi aluminio con o sin ácidos de Lewis tales como cloruro de aluminio, cloruro de cerio, cloruro de zinc, trifluoruro de boro o yodo. Además, un reactivo reductor

- 20 adecuado puede incluir amalgama de sodio, amalgama de zinc y mercurio.

Preferiblemente, el agente reductor es cianoborohidruro de sodio.

- La reacción de reducción puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, ácido acético, acetato de etilo, metil *t*-butil éter, dietil éter, tolueno, acetonitrilo o tetrahidrofurano.

La reacción puede llevarse a cabo en presencia de cianoborohidruro de sodio, ácido acético y diclorometano a una temperatura de 0 °C a 35 °C

30 Resolución asimétrica de polifenol racémico:

El polifenol no protegido o parcialmente protegido puede resolverse para obtener ambos enantiómeros en forma ópticamente enriquecida usando una técnica de resolución asimétrica tal como:

- 35 (i) cromatografía líquida preparativa quiral utilizando una fase quiral apropiada (tal como, pero sin limitarse a, una fase estacionaria quiral de polisacárido unido)
 (ii) hidrólisis enzimática de ésteres usando enzimas tales como, pero sin limitarse a, esterasa de hígado humano o de cerdo
 (iii) transesterificación asimétrica catalizada por lipasa usando lipasa y/o esterasa apropiadas.
 40 (iv) mediante cristalización parcial de la mezcla diastereomérica del correspondiente éster generado mediante funcionalización de uno de los grupos hidroxilo con ácidos ópticamente puros tales como ácido mandélico o tartárico.

Resolución de compuestos racémicos de la presente invención

45

La epicatequina racémica puede resolverse mediante métodos tales como resolución enzimática, resolución química, cromatografía en columna quiral y cristalización fraccionada inducida quiral de polifenoles no protegidos o protegidos selectivamente, como se mencionó anteriormente.

- 50 En un método preferido, el polifenol racémico puede resolverse por un método que comprende las etapas de:

- (i) proteger cuatro grupos hidroxilo cualquiera del polifenol mediante un grupo protector aquiral adecuado, acoplar el grupo hidroxilo no protegido con un ácido ópticamente puro para formar un éster como una mezcla de dos diastereómeros, más preferiblemente esterificación en posición 3 por un ácido ópticamente puro o ácido
 55 activado para obtener un éster como una mezcla de dos diastereómeros,
 (ii) separación de los dos diastereómeros de la etapa (i) mediante la explotación de diferentes propiedades químicas y/o físicas de los diastereómeros, tales como cristalización fraccionada o preferencial para obtener un éster ópticamente puro o enriquecido diastereoméricamente del polifenol preferido,
 (iii) hidrólisis del éster enriquecido diastereoméricamente para obtener el polifenol preferido enriquecido
 60 enantioméricamente,
 (iv) desprotección del polifenol preferido enriquecido enantioméricamente.

Un método adecuado de protección de los grupos hidroxilo, para la resolución como se ha divulgado anteriormente, implica la alquilación. Los agentes alquilantes incluyen cloruros, bromuros, yoduros o alquilsulfonatos de alquilo.

- 65 Ejemplos de agentes alquilantes incluyen bromuro de alilo, bromuro de propargilo, bromuro de bencilo, bromuro de

2-fluoroetilo, bromuro de 4-nitrobencilo, bromuro de 4-clorobencilo, bromuro de 4-metoxibencilo, α -bromo-p-tolunitrilo, bromuro de cinamilo, 4 bromocrotonato de metilo, bromo de crotilo, 1-bromo-2-penteno, 3-bromo-1-propenilfenilsulfona, 4-bromometilquinolina, bromoacetitrilo, bromofluorometano, bromoacetato de metilo, cloruro de metoximetilo, bromoacetamida, 2-bromoacetofenona, 1-bromo-2-butanona, bromo clorometano, bromometil fenil sulfona y 1,3-dibromo-1-propeno.

Un reactivo adecuado para la alquilación puede ser haluro de bencilo, tal como bromuro de bencilo. La protección del grupo hidroxilo por reacción de alquilación se lleva a cabo en presencia de una base y un disolvente orgánico polar.

10

La base se puede seleccionar del grupo que comprende hidruro de metal alcalino, dialquilamida, bis(trialquilsilil)amida, carbonatos o hidróxido, más preferiblemente un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de potasio.

15 El disolvente puede seleccionarse del grupo que comprende acetonitrilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, un sulfóxido tal como dimetilsulfóxido o N-metilpirrolidinona. Preferiblemente, el disolvente es dimetilformamida.

La reacción de alquilación para la protección de los grupos hidroxilo de la epicatequina puede llevarse a cabo durante un período de 4-7 horas preferiblemente a presión atmosférica ya una temperatura que varía de 25 - 80 °C.

20

Formación de diastereómeros y separación

El polifenol protegido puede convertirse en su diastereómero mediante el uso de compuestos quirales seleccionados del grupo que consiste en ácido tartárico quiral o su derivado, ácido metoxifenilacético, ácido 2-metoxi-2-(1-naftil)propiónico, etc. Preferiblemente, el reactivo quiral es ácido (S y/o R)-2-metoxi-2-fenilacético.

La reacción se puede llevar a cabo en condiciones de reacción generales utilizadas para la esterificación donde un grupo hidroxilo de polifenol puede esterificarse con un agente acilante activado o no activado correspondiente en un disolvente tal como tetrahidrofurano, diclorometano, acetonitrilo, dimetilformamida, etc., en presencia de una base tal como piridina, trietilamina, diisopropilamina con o sin la presencia de un catalizador tal como 4-dimetilaminopiridina (DMAP) o N',N'-diciohexilcarbodiimida (DCC) a una temperatura en el intervalo de 0-50 °C. Preferiblemente, las condiciones de reacción incluyen el uso de ácido activado como cloruro de ácido en diclorometano como disolvente, trietilamina como base y 4-dimetilaminopiridina como catalizador. La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente a temperatura ambiente.

30

Los diastereómeros se pueden separar por cualquier método conocido en la técnica tal como cromatografía en columna, cristalización fraccionada, etc. Preferiblemente, los diastereómeros se separan por cristalización fraccionada.

40 La cristalización fraccionada puede conseguirse solubilizando el compuesto en un solo disolvente en el cual el compuesto es libremente soluble a temperatura más alta, pero uno de los diastereómeros es insoluble a una temperatura más baja, precipitando así selectivamente un diastereómero y reteniendo el otro en solución.

45 La cristalización fraccionada también puede conseguirse solubilizando el compuesto en un disolvente o disolventes en los cuales el compuesto es libremente soluble y añadiendo otro disolvente o disolventes en los cuales uno de los diastereómeros es insoluble y precipitando así selectivamente un diastereómero y reteniendo el otro en solución.

La cristalización fraccionada del estereoisómero de polifenol puede conseguirse mediante el uso de cualquier disolvente adecuado. Preferiblemente, la cristalización fraccionada puede llevarse a cabo solubilizando el compuesto en diclorometano y precipitando la solución mediante metanol para obtener selectivamente un diastereómero en exceso en forma de éster. Este procedimiento puede repetirse de nuevo para obtener un nivel deseado de exceso diastereomérico.

Hidrólisis del éster quiral

55

El éster quiral puede hidrolizarse por cualquier método conocido en la técnica para obtener polifenol puro quiral. Un método preferido de hidrolizar el éster quiral es mediante el tratamiento del éster diastereoisoméricamente puro con una base tal como carbonato de potasio en un disolvente tal como metanol y/o diclorometano.

60 Desprotección del polifenol ópticamente puro

En un ejemplo, el polifenol protegido con bencilo ópticamente puro puede desprotegerse en las condiciones generales de la reacción de hidrogenólisis conocidas en la técnica. Esta reacción puede llevarse a cabo preferiblemente en una atmósfera de gas hidrógeno en un disolvente orgánico adecuado tal como metanol, etanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, ácido acético, etc., o mezclas de los mismos en presencia de un catalizador

adecuado tal como hidróxido de paladio, paladio sobre carbono a un intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente hasta 60 °C. Preferiblemente, el catalizador es hidróxido de paladio y el disolvente es acetato de etilo a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno.

5 Formación de ésteres y separación enzimática

El polifenol protegido puede convertirse en un éster por esterificación, usando ácidos o cloruros de ácido, tales como ésteres de alquilo o arilo.

10 La reacción de separación enzimática puede llevarse a cabo en las condiciones generales de hidrólisis enzimática conocidas en la técnica utilizadas para resolver ésteres proquirales, por ejemplo utilizando esterasas comerciales con una mezcla de disolventes miscibles o inmiscibles con agua tales como tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetilformamida o acetato de etilo, etc., en presencia de adición de base de manera que se mantenga un intervalo de pH en el que la enzima está todavía activa. La reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente.

15 Una vez que la hidrólisis ha progresado hasta el punto deseado, el enantiómero protegido hidrolizado quiral resultante de polifenol puede separarse del éster sin reaccionar por cualquier método conocido en la técnica tal como cromatografía en columna, cristalización fraccionada, etc.

20 El procedimiento de la presente invención se puede referir a un método novedoso para preparar epicatequina y epigalocatequina o una sal o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

El procedimiento para preparar epicatequina y epigalocatequina, comprende una o más de las siguientes etapas y es ilustrado en el Esquema 1:

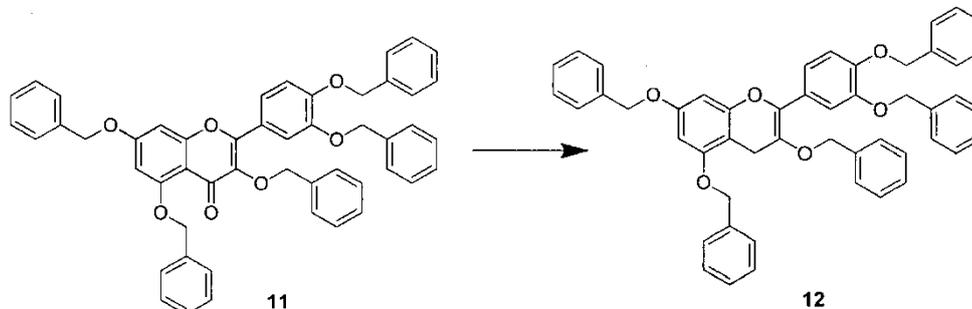
- 25
- (i) proteger parcial o totalmente y/o selectivamente los grupos hidroxilo de la quercetina o la miricetina con uno o más grupos protectores;
 - (ii) reducir la quercetina o miricetina protegida parcial o totalmente y/o selectivamente con un agente reductor para producir 4H cromeno o 2H cromeno no protegido, parcialmente o totalmente protegido o cianidina o
 - 30 productos relacionados;
 - (iii) reducción aquiral del 4H cromeno o 2H cromeno no protegido, parcialmente o totalmente protegido y/o selectivamente protegido o cianidina o productos relacionados y subsiguiente o simultánea desprotección completa o parcial del producto de esta reducción para producir epicatequina o epigalocatequina racémica no protegida o parcialmente protegida;
 - 35 (iv) reducción quiral del 4H cromeno o 2H cromeno no protegido, parcialmente o totalmente protegido o cianidina o productos relacionados y la desprotección subsiguiente o simultánea del producto parcialmente protegido o totalmente protegido de esta reducción para producir epicatequina o epigalocatequina isoméricamente pura, no protegida o parcialmente protegida o epicatequina o epigalocatequina racémica;
 - 40 (v) resolución del producto de la reducción aquiral del 4H cromeno o 2H cromeno parcial o totalmente protegido o cianidina o productos relacionados y la desprotección subsiguiente o simultánea del producto de esta resolución para producir epicatequina o epigalocatequina isoméricamente pura, parcial o totalmente desprotegida;
 - (vi) resolución de la epicatequina o epigalocatequina racémica no protegida o parcialmente protegida en epicatequina o epigalocatequina isoméricamente pura, no protegida o parcialmente protegida.
 - 45 (vii) conversión selectiva o no selectiva de cianidina en 4H cromeno y/o 2H cromeno seguido de reducción quiral o aquiral a epicatequina o epigalocatequina;
 - (viii) conversión de 2H cromeno 2H en 4H cromeno seguido de reducción quiral o aquiral a epicatequina o epigalocatequina.

Además, las etapas para preparar epicatequina y epigalocatequina, se ilustran como se muestra a continuación:

50 Protección de quercetina

La protección de quercetina puede llevarse a cabo mediante un procedimiento tal como se ilustra en el **Esquema 3**.

55

Reducción de quercetina protegida a 4H cromeno**Esquema 4**

5 La quercetina protegida **[11]** (pentabencil quercetina, 3,5,7-tris(benciloxi)-2-(3,4-bis(benciloxi)fenil)-4H-cromen-4-ona) se reduce mediante agentes reductores adecuados como se ha descrito anteriormente para obtener 4H cromeno **[12]** 3,5,7-tris(benciloxi)-2-(3,4-bis(benciloxi)fenil)-4H-cromeno.

Síntesis de epicatequina por reducción y desprotección de 4H cromeno protegido

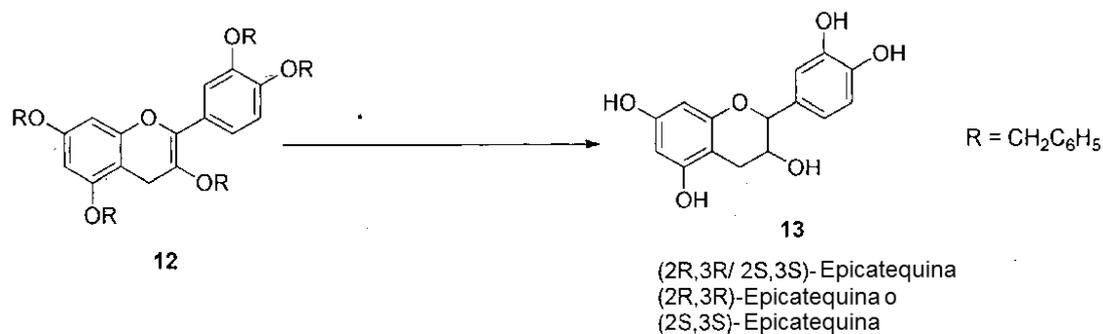
10

La síntesis de epicatequina racémica **[13]** por reducción y desprotección del 4H cromeno se ilustra en el **Esquema 5**. El 4H cromeno protegido **[12]** puede reducirse simultáneamente y desprotegerse o reducirse secuencialmente y desprotegerse como se muestra en el **Esquema 5** sintético general. Además, la reducción de cromeno puede

15 llevarse a cabo en presencia de un catalizador quiral y/o un auxiliar quiral conocido en la técnica, para proporcionar un producto reducido isoméricamente enriquecido. El método preferido es la reducción simultánea y la desprotección de cianidina.

Esta reacción puede llevarse a cabo preferiblemente en una atmósfera de gas hidrógeno en un disolvente orgánico adecuado tal como metanol, etanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, ácido acético, etc., o mezclas de los mismos

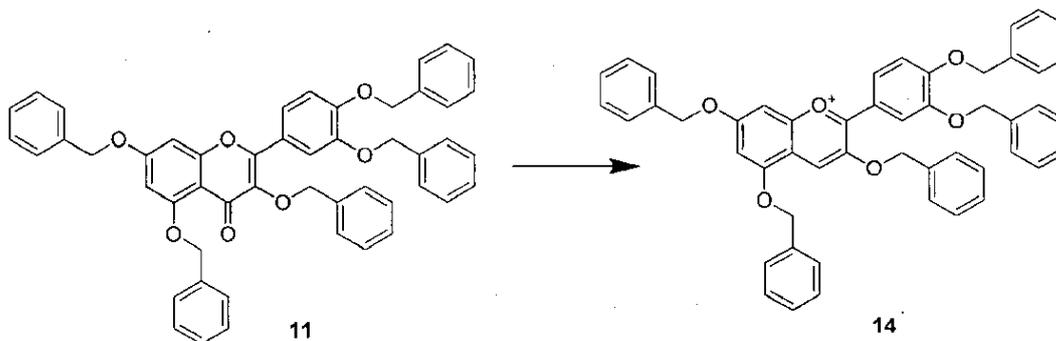
20 en presencia de un catalizador adecuado tal como Pd, Pt, Ni etc. adsorbidos sobre un soporte sólido.

Esquema 5: Síntesis de epicatequina racémica por reducción y desprotección de 4H cromeno

La reducción y protección de 4H cromeno puede llevarse a cabo por los métodos descritos anteriormente.

Reducción de quercetina protegida a cianidina

Esquema 6:



5

La quercetina protegida **[11]** (pentabencil quercetina, 3,5,7-tris(benciloxi)-2-(3,4-bis(benciloxi)fenil)-4H-cromen-4-ona) se reduce mediante agentes reductores adecuados para obtener cianidina protegida **[14]** (3,5,7-tris(benciloxi)-2-(3,4-bis(benciloxi)fenil)cromenilio).

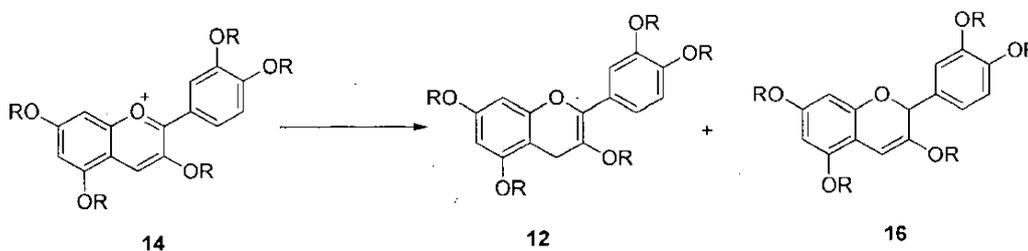
10

Conversión de cianidina en 4H cromeno y/o 2H cromeno:

La conversión de cianidina se ilustra en el **Esquema 7**. La cianidina protegida puede convertirse en 4H cromeno y 2H cromeno usando un agente reductor adecuado. Además, las condiciones de reacción pueden optimizarse para obtener 4H o 2H cromeno como producto exclusivo.

15

Esquema 7



14

12

16

Como se describe en el **Esquema 7**, la cianidina **[14]** se puede convertir en 2H cromeno **[16]** y 4H cromeno **[12]** por reducción.

20

El agente reductor puede seleccionarse del grupo que consiste en hidruros metálicos que pueden incluir hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio de sodio, hidruro de litio y aluminio, borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, hidruro de aluminio, hidruro de isobutilaluminio, hidruro de trialcoxi aluminio con o sin ácidos de Lewis tales como cloruro de aluminio, cloruro de cerio, cloruro de zinc, trifluoruro de boro o yodo. Además, un reactivo reductor adecuado puede incluir amalgama de sodio, amalgama de zinc y mercurio, preferiblemente cianoborohidruro de sodio.

25

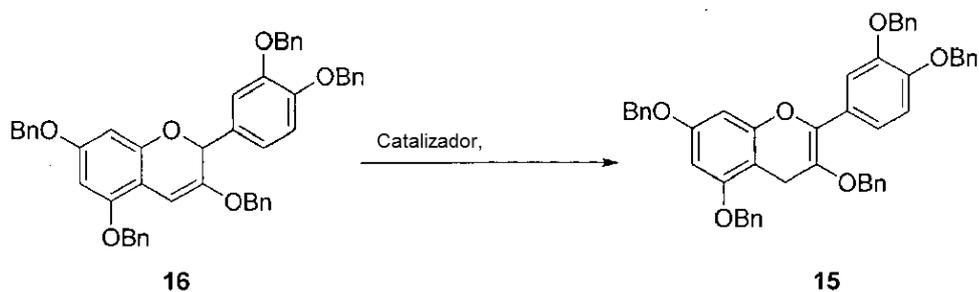
La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, ácido acético, acetato de etilo, metil *t*-butil éter, dietil éter, tolueno, acetonitrilo o tetrahidrofurano o su mezcla. Preferiblemente, el disolvente es una mezcla de ácido acético y diclorometano a una temperatura de 0 °C a 35 °C

30

Conversión de 2H cromeno en 4H cromeno

En otro aspecto, el 4H cromeno puede convertirse en 2H cromeno como se indica a continuación en el **Esquema 8**.

35



El 2H cromeno puede convertirse en 4H cromeno mediante el uso de un catalizador.

- 5 El catalizador puede ser un ácido de Lewis tal como cloruro de aluminio, cloruro de cerio, cloruro de zinc, trifluoruro de boro y/o yodo o un ácido suave tal como ácido para-toluenosulfónico en un disolvente tal como THF, tolueno, xileno, nitrobenzono, etc. a una temperatura que varía de 20 a 150 °C.

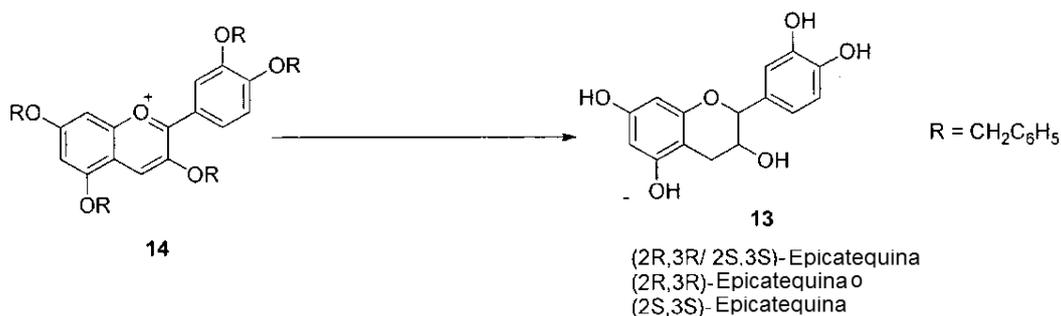
Síntesis de epicatequina por reducción y desprotección de cianidina protegida

10

La síntesis de epicatequina racémica [13] por reducción y desprotección de cianidina se ilustra en el **Esquema 9**. La cianidina protegida [14] puede reducirse simultáneamente y desprotegerse o reducirse secuencialmente y desprotegerse como se muestra en el **Esquema 9** sintético general. Además, la reducción de cianidina podría llevarse a cabo en presencia de un catalizador quiral y/o un auxiliar quiral conocido en la técnica, para proporcionar un producto reducido isoméricamente enriquecido. El método preferido es la reducción y desprotección simultánea de cianidina. Esta reacción puede llevarse a cabo preferiblemente en una atmósfera de gas hidrógeno en un disolvente orgánico adecuado tal como metanol, etanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, ácido acético, etc., o mezclas de los mismos en presencia de un catalizador adecuado tal como Pd, Pt, Ni, etc. adsorbidos sobre un soporte sólido.

20

Esquema 9: Síntesis de epicatequina racémica por reducción y desprotección de cianidina



Resolución asimétrica de epicatequina y/o epigalocatequina racémica y polifenoles relacionados:

- 25 La epicatequina y/o epigalocatequina racémica no protegida o parcialmente protegida o fenoles relacionados pueden resolverse para obtener ambos enantiómeros en forma ópticamente enriquecida usando una técnica de resolución asimétrica conocida en la técnica, tal como:

- 30 (i) cromatografía líquida preparativa quiral utilizando una fase quiral apropiada (tal como, pero sin limitarse a, una fase estacionaria quiral estacionaria de polisacárido unido)
 (ii) hidrólisis enzimática de ésteres usando enzimas tales como, pero sin limitarse a, esterasa de hígado humano o de cerdo
 (iii) transesterificación asimétrica catalizada por lipasa usando lipasa y/o esterasa apropiadas.
 (iv) mediante cristalización parcial de la mezcla diastereomérica del correspondiente éster generado por la
 35 funcionalización de uno de los grupos hidroxilo con ácidos ópticamente puros tales como ácido mandélico o tartárico.

En los casos en que el producto es el éster del isómero deseado, el producto final, en este caso epicatequina o epigalocatequina, puede obtenerse por hidrólisis del resto éster mediante hidrólisis catalizada por ácido o hidrólisis catalizada por base por métodos

40

Resolución de los compuestos de la presente invención

Los compuestos de la presente invención pueden resolverse por el método que comprende las etapas de:

- 5 (i) proteger todos menos uno de los grupos hidroxilo del compuesto de Fórmula (I) usando uno o más grupos protectores aquirales;
 (ii) acoplar el grupo hidroxilo no protegido con un ácido ópticamente puro para formar un éster como una mezcla de dos diastereómeros;
 (iii) separar los dos diastereómeros formados en la etapa (ii) por cristalización fraccionada o preferencial para
 10 obtener un éster ópticamente puro o enriquecido diastereoméricamente;
 (iv) hidrolizar el éster ópticamente puro o enriquecido diastereoméricamente para obtener un compuesto protegido enriquecido enantioméricamente y
 (v) desproteger el compuesto protegido enriquecido enantioméricamente para dar un compuesto de Fórmula (I).

15 La resolución se puede llevar a cabo de tal manera que la esterificación se produce en la etapa (v).

La epicatequina racémica puede resolverse por cualquier método conocido en la técnica tal como resolución enzimática, resolución química, cromatografía en columna quiral y cristalización fraccionada inducida quiral de epicatequina no protegida o selectivamente protegida, como se mencionó anteriormente.

20 En un método preferido, el compuesto de fórmula (II) es una quercetina o miricetina racémica.

La resolución de la miricetina o quercetina racémica puede realizarse:

- 25 i. protegiendo cuatro grupos hidroxilo cualquiera de la epicatequina;
 ii. acoplado el grupo hidroxilo no protegido con un ácido ópticamente puro para formar un éster como una mezcla de dos diastereómeros;
 iii. separando los dos diastereómeros para proporcionar un éster enriquecido diastereoméricamente;
 30 iv. hidrólisis del éster enriquecido diastereoméricamente para obtener epicatequina protegida enriquecida enantioméricamente y
 v. desprotección de la epicatequina protegida enriquecida enantioméricamente para proporcionar epicatequina como un enantiómero sustancialmente puro o una mezcla enriquecida enantioméricamente.

35 La protección en la etapa (i) de la resolución de quercetina y miricetina puede ser en los grupos hidroxilo 5,7,3',4' de la epicatequina.

La esterificación puede llevarse a cabo preferiblemente en la posición 3 por un ácido ópticamente puro o ácido activado para obtener un éster como una mezcla de dos diastereómeros.

40 Formación de diastereómeros y separación

La epicatequina protegida puede convertirse en su diastereómero mediante el uso de compuestos quirales seleccionados del grupo que consiste en ácido tartárico quiral o su derivado, ácido metoxifenilacético, ácido 2-metoxi-2-(1-naftil)-propiónico, etc. Preferiblemente, el reactivo quiral es ácido (S y/o R)-2-metoxi-2-fenilacético.

45 Los diastereómeros se pueden separar por cualquier método conocido en la técnica tal como cromatografía en columna, cristalización fraccionada, etc. Preferiblemente, los diastereómeros se separan por cristalización fraccionada.

50 Hidrólisis del éster quiral

El éster quiral puede hidrolizarse por cualquier método conocido en la técnica para obtener epicatequina pura quiral. Un método preferido de hidrolizar el éster quiral puede ser el tratamiento del éster diastereoméricamente puro con una base tal como carbonato de potasio en un disolvente tal como metanol y/o diclorometano.

55 Desprotección de epicatequina ópticamente pura

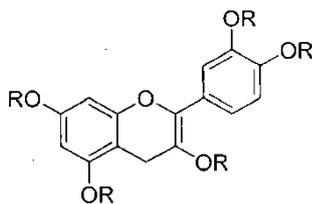
En un ejemplo, la epicatequina ópticamente pura protegida con bencilo puede desprotegerse en las condiciones de reacción generales de hidrogenólisis conocidas en la técnica.

60 Formación de ésteres y separación enzimática

La epicatequina protegida puede convertirse en un éster por esterificación, usando ácidos o cloruros de ácido, tales como ésteres de alquilo o arilo.

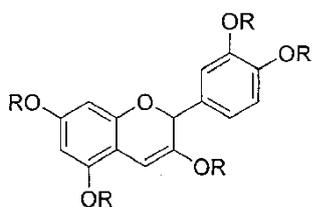
65

En otro aspecto, la presente invención se refiere a los intermedios del procedimiento de síntesis novedoso de polifenoles. En particular, este aspecto describe las estructuras de 4H cromeno [fórmula (II)] y 2H cromeno [fórmula (III)] no protegidas, parcialmente protegidas y completamente protegidas siguientes:



Fórmula (II)

5



Fórmula (III)

En las que R se selecciona entre H, CH₃, Bn, Ac, Si(CH₃)₃, alilo.

10

En otro aspecto más, la presente invención se refiere al uso de 4H cromeno 4H y 2H cromeno en la síntesis de epicatequina.

En otro aspecto, la invención se refiere a métodos para preparar composiciones farmacéuticas o nutracéuticas que comprenden catequina y/o epicatequina. Estos métodos comprenden preparar catequina y/o epicatequina, o una sal o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, mediante los métodos descritos en la presente memoria y combinación con un vehículo farmacéuticamente o nutracéuticamente aceptable.

15

En un aspecto relacionado, la invención se refiere a métodos para administrar tal composición farmacéutica o nutracéutica a un sujeto que lo necesite. Las vías de administración de las composiciones farmacéuticas y nutracéuticas de la presente invención incluyen las vías parenteral y entérica. Las vías de administración enteral preferidas incluyen la administración por vía bucal (oral), nasal, rectal y vaginal. Las vías de administración parenteral preferidas incluyen las vías intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal.

20

Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas o nutracéuticas de la presente invención se administran en una "cantidad eficaz". Este término se define a continuación. A menos que se dicte lo contrario, explícitamente o de otro modo, una "cantidad efectiva" no se limita a una cantidad mínima suficiente para mejorar una afección, o a una cantidad que da como resultado una mejora óptima o máxima de la afección. En el caso en que dos o más productos farmacéuticos se administran conjuntamente, una cantidad eficaz de uno de tales productos farmacéuticos puede no ser, en sí misma, una cantidad eficaz, pero puede ser una cantidad eficaz cuando se usa junto con productos farmacéuticos adicionales.

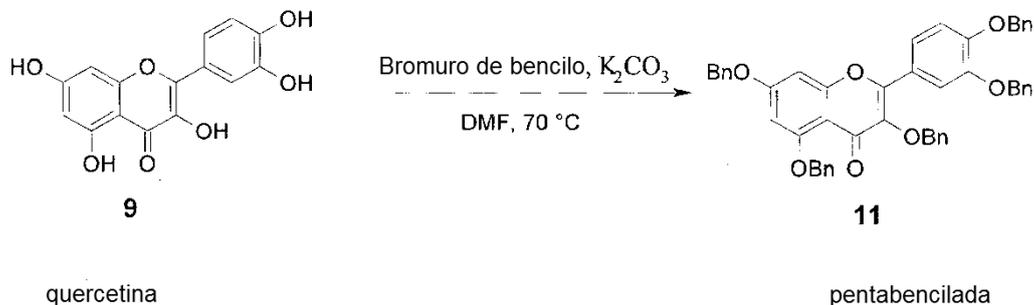
30

Aunque la invención se ha descrito y ejemplificado con suficiente detalle para que los expertos en la materia la fabriquen y utilicen, diversas alternativas, modificaciones y mejoras deberían ser evidentes sin apartarse del espíritu y alcance de la invención. Los ejemplos proporcionados en la presente memoria son representativos de realizaciones preferidas, son ilustrativos y no se pretende que sean limitaciones del alcance de la invención. Las modificaciones en los mismos y otros usos serán evidentes para los expertos en la materia. Estas modificaciones están abarcadas dentro del espíritu de la invención y están definidas por el alcance de las reivindicaciones.

35

40

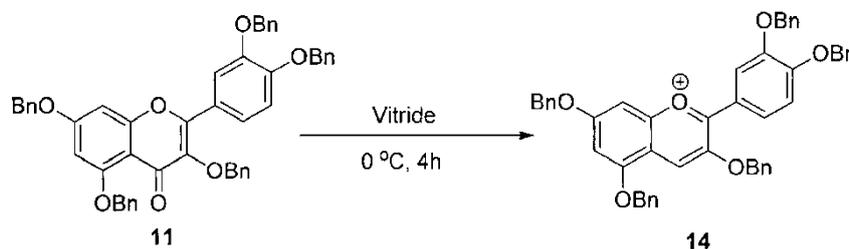
PARTE EXPERIMENTAL

Ejemplo 1: Síntesis de quercetina pentabencilada

5

A una solución de quercetina **[9]** (5 g) en dimetilformamida (30 ml) se le añadió carbonato de potasio (34,3 g) seguido de adición gota a gota de bromuro de bencilo (23,7 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 15 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente, a la cual se añadió agua (60 ml) y se continuó la agitación durante una hora adicional. El sólido precipitado se filtró, se lavó cinco veces con agua y dos veces con acetato de etilo para dar 10 g (80 %) del producto deseado **[11]**.

Datos analíticos:

15 ESIMS: 753 ($M^+ + 1$)Ejemplo 2: Síntesis de cianidina pentabencilada

20

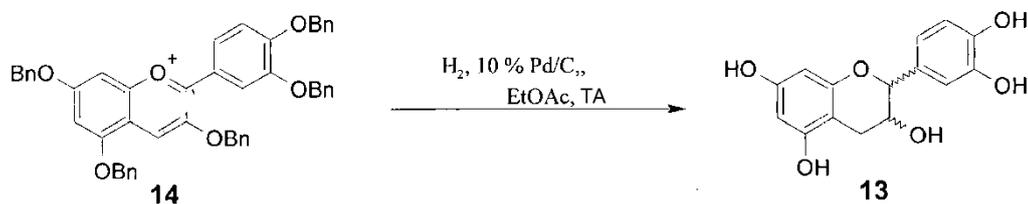
A una solución agitada de **[11]** (25 g, 0,0332 moles) en tetrahidrofurano seco en atmósfera de nitrógeno se añadió una solución de Vitride (56 ml, 0,166 mmol) a 0-5 °C durante un período de 5 min. La reacción se agitó a esta temperatura durante 4 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NaCl y enfriamiento. La mezcla de reacción se diluyó adicionalmente con acetato de etilo, se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida para dar una masa gomosa amarilla pálida en bruto (30,0 g). La masa en bruto anterior se purificó por cromatografía en columna sobre sílice usando acetato de etilo/hexano como eluyente para dar una masa gomosa amarilla (15,0 g) que se trató adicionalmente con HCl metanólico a 0-5 °C durante 2 h y luego a 25-30 °C durante 24 h. La torta húmeda obtenida se secó a vacío para proporcionar **[14]** como un sólido rosáceo.

25

Datos analíticos:

30 ESIMS: 738 [$M^+ + 1$]

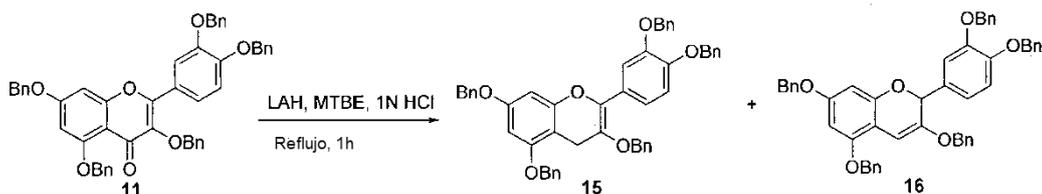
35

Ejemplo 3: Síntesis de (±)-epicatequina a partir de cianidina

(±)-epicatequina

5 La cianidina pentabencilada bruta **[14]** (2 g) se extrajo en acetato de etilo (30 ml) y se le añadió una suspensión de Pd/C seco al 10 % (0,2 g) en metanol (10 ml) en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a presión de hidrógeno utilizando un balón durante 5 horas a 50 °C. La filtración a través de Celite bajo succión y concentración del filtrado dio un material sólido bruto (0,7 g). El material sólido se extrajo en acetona (30 ml) y se filtró a través de papel de filtro. El filtrado se concentró para producir 0,2 g de (+/-) epicatequina bruta **[13]**.

10

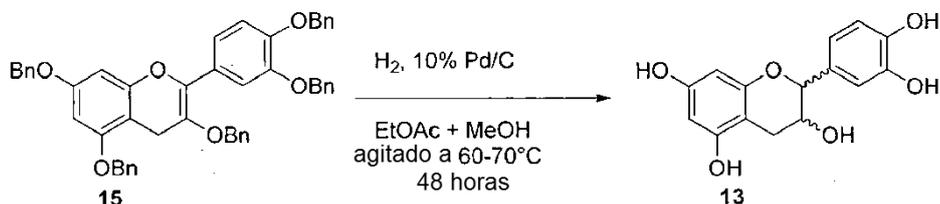
Datos analíticos:ESIMS: 291 ($M^+ + 1$)**15 Ejemplo 4: Síntesis de 4H-cromeno [15] y/o 2H-cromeno [16] a partir de quercetina**

A una suspensión agitada de **[11]** (2,5 g) en metil terc-butil éter (75,0 ml) se añadió deuteruro de litio y aluminio
20 (0,251 mg, 3,6 eq.) en una porción a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 10 minutos a esta temperatura, se elevó la temperatura de reacción a 65-70 °C. Después de agitar a la misma temperatura durante 1 h, la masa de reacción se inactivó con una solución de HCl 1N (10 ml) a 0-5 °C, después la temperatura de la masa de reacción se elevó a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo (10 ml) a la masa de reacción y se agitó durante 30 minutos, después se decantó la capa orgánica, se diluyó la capa acuosa con
25 acetato de etilo, se filtró a través de un lecho de celite, se separaron las capas acuosa y orgánica. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para dar un sólido blanco (2,5 g). El compuesto bruto anterior se trituró con acetato de etilo (10 ml) a temperatura ambiente durante 4 h, luego se filtró, se lavó con acetato de etilo, se secó a vacío para proporcionar 1,0 g (40 %) de un sólido blanquecino **[4]**. Después del aislamiento de **[4]**, las aguas madre se concentraron a presión reducida para dar un residuo de color amarillo pálido. El semisólido
30 obtenido se trituró con acetato de etilo 50 %:hexano (250 ml) durante 30 min a temperatura ambiente dando un sólido. El sólido se filtró adicionalmente y se lavó con acetato de etilo 50 %:hexano (200 ml). El sólido se secó al vacío para obtener el producto en forma de un sólido blancuzco (0,250 g, 10 %) **[16]**.

Datos analíticos:

35

ESIMS: 739 [$M^+ + 1$]

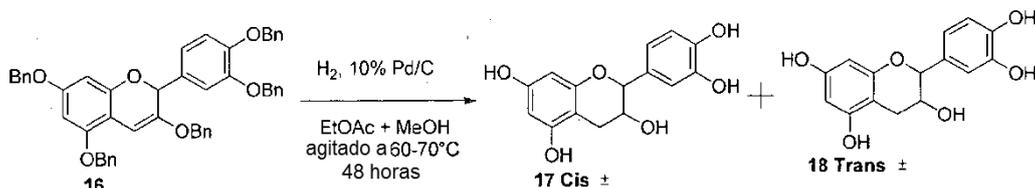
Ejemplo 5: Síntesis de epicatequina racémica [13] a partir de 4H-cromeno [15]**5 Procedimiento general:**

A una solución agitada de **[15]** (50,00 g, 6,7 mmol) en una mezcla 1:1 de metanol y acetato de etilo (30 ml) se añadió una suspensión de Pd/C seco al 10 % (0,5 g) en metanol (5 ml) en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a presión de hidrógeno a 60-70 °C durante 48 h.

10

Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite con succión y la concentración del filtrado dio un material sólido bruto (2,2 g, 110 %). El material sólido se purificó por cromatografía en columna usando metanol/diclorometano como eluyente para obtener un sólido puro **[13]** (1, 65 g, 66 %). El sólido obtenido se volvió a recrystalizar en agua (10 ml) para dar un sólido de color rosa claro.

15

Datos analíticos:ESIMS: 291 [M⁺+1]**20 Ejemplo 6: Síntesis de epicatequina racémica y catequina racémica a partir de 2H-cromeno [16]****Procedimiento general:**

25

A una solución agitada de **[16]** (5,00 g, 6,77 mmol) en una mezcla 1:1 de metanol y acetato de etilo (30 ml) se añadió una suspensión de Pd/C seco al 10 % (0,5 g) en metanol (5 ml) en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a presión de hidrógeno a 60-70 °C durante 48 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite con succión y la concentración del filtrado a presión reducida proporcionó un material sólido bruto (2,23 g). El material sólido se purificó por cromatografía en columna usando metanol/diclorometano como eluyente para obtener **[2]** y **[4]** (1, 4 g, 66 %). El sólido obtenido anteriormente se separó por HPLC preparativa.

30

Producto:

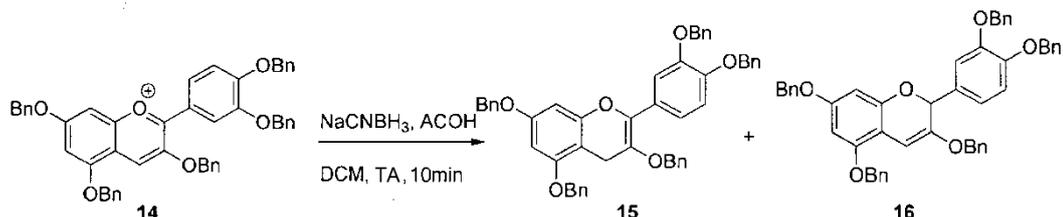
35

- 1) Epicatequina racémica **[17]**: 0,960 g (49 %).
- 2) Catequina racémica **[18]**: 0,150 g (8 %).

Datos analíticos:

40

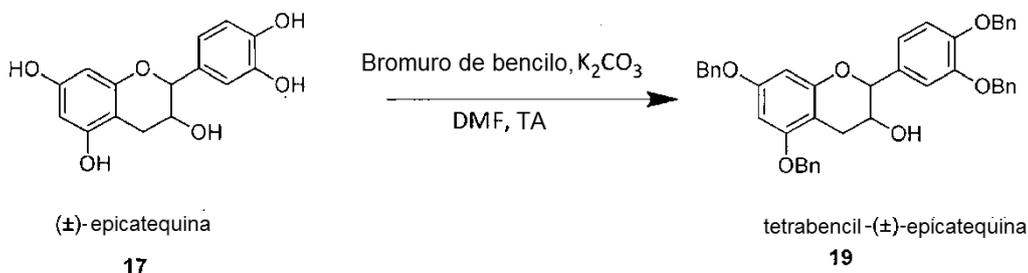
ESIMS: 291 [M⁺+1]

Ejemplo 7: Síntesis de 4H-cromeno [16] y/o 2H-cromeno [14] a partir de cianidina:

5 A una solución agitada de **[14]** (0,200 g, 0,27 mmol) en diclorometano (5 ml), se añadió ácido acético (7 ml) a temperatura ambiente. A la solución roja oscura resultante se añadió cianoborohidruro de sodio (0,034 g, 0,54 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se inactivó por adición de agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). La capa orgánica se evaporó a presión reducida para dar un sólido amarillo claro. El sólido se recrystalizó en éter y pentano para proporcionar un sólido blanquecino **[15 y 16]** (0,150 g, 75 %).

Datos analíticos:ESIMS: 739 [M⁺+1]

15

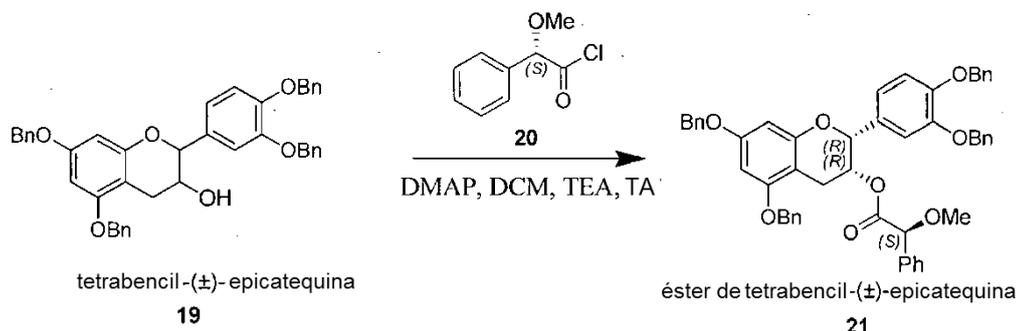
Ejemplo 8: Síntesis de (±)-5,7,3',4'-tetra-O-bencil-epicatequina [19]

20 A la solución de (±)-epicatequina **[17]** (0,500 g, 1,724 mmol) en dimetilformamida (5,0 ml) se le añadió carbonato de potasio (1,43 g, 10,345 mmol) seguido de adición gota a gota de bromuro de bencilo (0,88 ml, 7,241 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 h y se inactivó con agua (6 ml). El producto se extrajo utilizando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La eliminación del exceso de disolvente a vacío en un rotavapor proporcionó 1,1 g (98 % de rendimiento) del producto deseado. El sólido bruto se purificó por cromatografía en columna usando acetato de etilo al 5-15 % en ciclohexano para producir el producto deseado **[19]** como un sólido (0,7 g, 78 %, > 85 % de pureza).

Datos analíticos:30 ESIMS: 651 (M⁺+1)

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 7,47-7,311 (m, 20H), 7,14-7,15 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,00-6,99 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 6,98 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,94-4,92 (d, 1H, J = 6,0), 4,22 (m, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,08 - 2,98 (dd, 1H, J = 2,4, 17,1) 2,96-2,89 (dd, 1H, J = 4,5, 17,7)

35

Ejemplo 9: Síntesis de (S)-(2R,3R)-5,7-bis(benciloxi)-2-(3',4'-bis(benciloxi)fenil)croman-3-il-2-metoxi-2-fenilacetato [21]

5

A una solución agitada de (±)-5,7,3',4'-tetra-O-bencil-epicatequina **[19]** (0,500g, 0,768 mmol), trietilamina (0,64 ml, 4,61 mmol) y dimetilaminopiridina (0,025 g en 5 ml de diclorometano seco), se añadió gota a gota una solución recién preparada de cloruro de (S)-2-metoxi-2-fenilacetilo **[20]** (0,426 g, 2,31 mmol) en diclorometano lentamente a temperatura ambiente en nitrógeno. El cloruro de [(S)-2-metoxi-2-fenilacetilo **[20]** se preparó separadamente por agitación de (S)-2-metoxi-2-fenilacético y cloruro de tionilo en diclorometano seco con una cantidad catalítica de dimetilformamida durante 30 min y eliminando el exceso de cloruro de tionilo y diclorometano a vacío]. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 5 a 6 horas y se controló por TLC. Tras el consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la capa orgánica se lavó con agua seguido por una solución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para dar 0,500 g de un semisólido viscoso espeso. Este sólido viscoso se trató con metanol (5 ml) para dar un precipitado sólido. El precipitado se filtró para dar **[21]** como un sólido (0,235 g) que se enriqueció en el diastereómero deseado con un exceso diastereomérico de ~ 85 % según la HPLC y el análisis de RMN de ¹H.

Cristalización fraccionada de diastereómeros

20

Se disolvieron 50 mg de este sólido enriquecido en una cantidad mínima de diclorometano para preparar una solución transparente. La adición de metanol se hizo gota a gota hasta que se enturbió y se dejó durante la noche a temperatura ambiente (27 °C) para producir precipitados que se separaron por filtración y se secaron para dar 25 mg de producto con un exceso diastereomérico de >95 % determinado por HPLC analítica y análisis de RMN de ¹H. La conformación absoluta del diastereómero mayor se determinó por comparación mediante HPLC con una muestra auténtica de (S)-(2R,3R)-5,7-bis(benciloxi)-2-(3',4'-bis(benciloxi)fenil)croman-3-il-2-metoxi-2-fenilacetato preparado a partir de (2R,3R)-epicatequina comercialmente disponible.

25

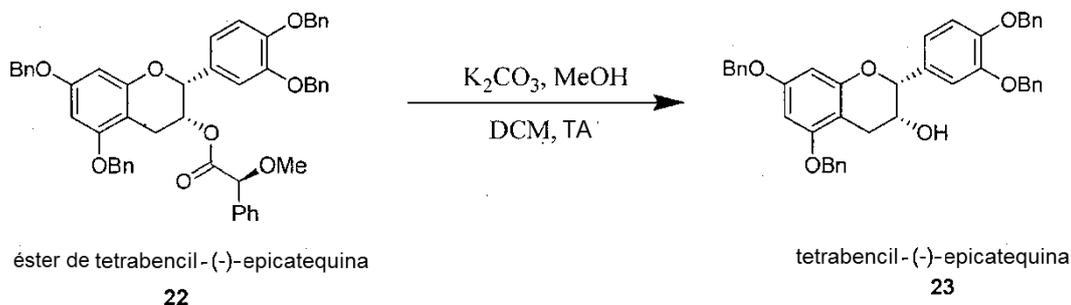
Datos analíticos:

30

ESIMS: 799,8(M⁺+1)

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 7,48 - 6,92 (m, 28 H), 6,27 - 6,26 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 6,20 - 6,19 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 5,45 (m, 1H), 5,17 (s, 4H), 5,01 - 5,04 (d,s, 3H), 4,93 - 4,82 (dd, 2H, J = 11,7, 21,6), 4,57 (s, 1H) 3,17 (s, 3H), 2,87 - 2,79 (dd, 1H, J = 4,2, 16,2) 2,72 - 2,65 (dd, 1H, J = 3,3, 15,6),

35

Ejemplo 10: Síntesis de (2R,3R)-5,7,3',4'-Tetra-O-bencil-epicatequina [23]

40

A una solución en agitación de 2-metoxi-2-fenilacetato de (S)-(2R,3R)-5,7-bis(benciloxi)-2-(3',4'-bis(benciloxi)fenil)croman-3-ilo [22] (0,100 g, 0,125 mmol) en metanol (1 ml) y diclorometano (2 ml) se añadió carbonato de potasio (0,052 g, 0,376 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 25 a 30 horas a temperatura ambiente. Después de completar la reacción por análisis de TLC, el exceso de disolvente se separó por destilación y el sólido bruto se disolvió en diclorometano y se lavó con agua seguido por una solución saturada de salmuera. La capa orgánica se separó y el disolvente se eliminó a vacío después de secar sobre sulfato de sodio para producir la (2R,3R)-5,7,3',4'-tetra-O-bencil-epicatequina [23] bruta (0,070 g).

Datos analíticos:

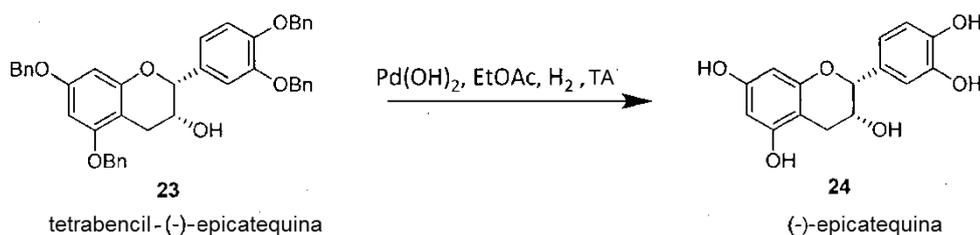
10

ESIMS: 651 ($M^+ + 1$)

RMN de 1H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) 7,47 - 7,311 (m, 20H), 7,14 - 7,15 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 7,00 - 6,99 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 6,98 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,94 - 4,92 (d, 1H, $J = 6,0$), 4,22 (m, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,08 - 2,98 (dd, 1H, $J = 2,4, 17,1$), 2,96 - 2,89 (dd, 1H, $J = 4,5, 17,7$).

15

Ejemplo 11: Síntesis de (-)-Epicatequina [24]



20 A una solución agitada de (2R,3R)-5,7,3',4'-tetra-O-bencil-epicatequina [23] (0,07 g, 0,108 mmol) en acetato de etilo (5 ml), se añadió una suspensión de $Pd(OH)_2$ (0,011 g) en acetato de etilo a temperatura ambiente. La mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno usando un balón de presión a temperatura ambiente durante 40 horas. La masa de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se extrajo del filtrado a alto vacío dando como resultado 0,010 mg de (-)-epicatequina [24].

25

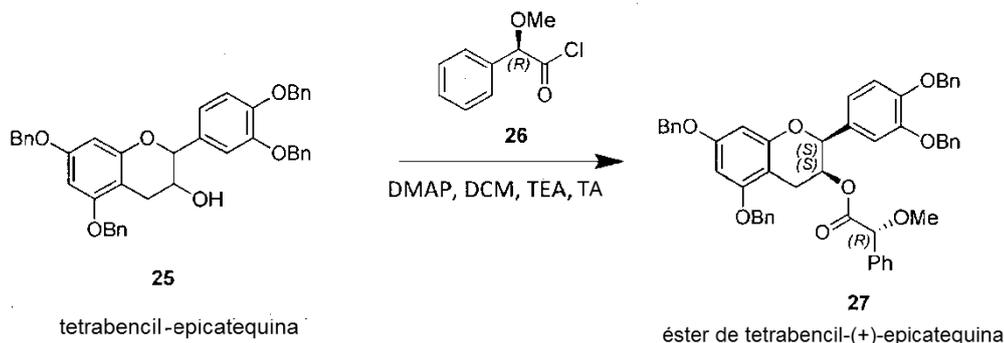
Datos analíticos:

ESIMS: 291 (M^+)

30 RMN de 1H (D_6 -DMSO, 300 MHz): δ (ppm) 9,11 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,65 (s, 2H), 5,89 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 5,70 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 4,72 (s, 1H), 4,66 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz), 3,98 (m, 1H), 2,63 - 2,71 (dd, 1H, $J = 4,2, 16,2$), 2,44 - 2,49 (dd, 1H, $J = 3,3, 15,6$).

Ejemplo 12: Síntesis de 2-metoxi-2-fenilacetato de (R)-(2S,3S)-5,7-bis(benciloxi)-2-(3',4'-bis(benciloxi)fenil)croman-3-ilo [27]

35

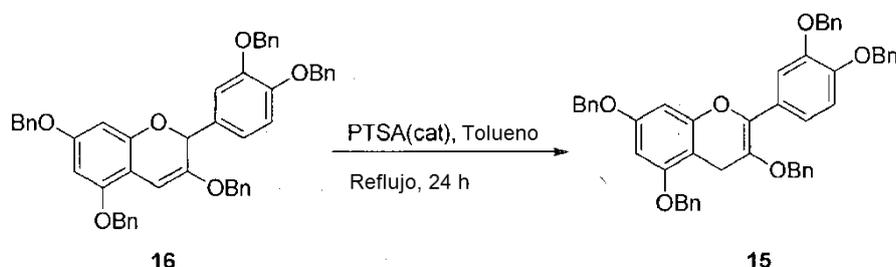


A una solución agitada de (\pm)-5,7,3',4'-tetra-O-bencil-epicatequina [25] (0,700 g, 1,077 mmol), trietilamina (1,5 ml, 4,61 mmol) y dimetilaminopiridina (0,035 g en 7 ml de diclorometano seco), se añadió gota a gota una solución recién preparada de cloruro de (R)-2-metoxi-2-fenilacetilo [26] (0,59 g, 3,231 mmol) en diclorometano lentamente a temperatura ambiente en nitrógeno. El cloruro de [(R)-2-metoxi-2-fenilacetilo [S15] se preparó separadamente agitando ácido (R)-2-metoxi-2-fenilacético y cloruro de tionilo en diclorometano seco con una cantidad catalítica de dimetilformamida durante 30 min y separando el exceso de cloruro de tionilo y diclorometano a alto vacío). Después de la adición, la masa de reacción se agitó a 40 °C durante 5 a 6 horas y se controló por TLC. Tras el consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la capa orgánica se lavó con agua seguido por una solución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se

concentró a vacío para producir un semisólido sólido viscoso espeso (900 mg). El sólido viscoso se trató con 10 ml de metanol para producir precipitados sólidos. Los precipitados se filtraron para dar un sólido (750 mg) que se enriqueció en el diastereómero deseado [27] con un exceso diastereomérico del 40 % basado según el análisis de RMN de ^1H y HPLC.

5

Ejemplo 13: Síntesis de 4H-cromeno [15] a partir de 2H-cromeno [16]



- 10 A una solución agitada de [16] (0,200 g, 0,27 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió ácido *para*-toluenosulfónico (0,013 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, después la temperatura de reacción se elevó a 85 a 90 °C y se agitó a esta temperatura durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con adición de agua y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y se evaporó a presión reducida para proporcionar un material
- 15 pegajoso rojo oscuro [15] que se usó adicionalmente para una conversión a epicatequina sin ninguna purificación.

Ejemplo 13: Cristalización fraccionada de diastereómeros

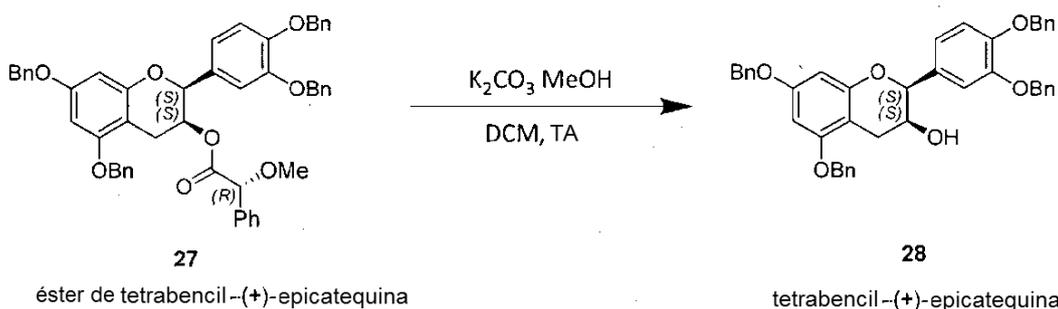
- El sólido de 0,750 g se disolvió a continuación en una cantidad mínima de diclorometano seguido por la adición de pocas gotas de metanol hasta que se enturbió y se dejó durante toda la noche. Los precipitados sólidos así obtenidos se separaron por filtración, se secaron y se evaluaron para determinar el exceso diastereomérico usando HPLC y RMN de ^1H . Cuatro repeticiones del procedimiento de precipitación anterior proporcionaron 50 mg de producto [27] con un exceso diastereomérico >92 %. (12 % de rendimiento a partir de epicatequina racémica).

25 Datos analíticos:

ESIMS: 799,8($\text{M}^+ + 1$)

- RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 7,48 - 6,92 (m, 28H), 6,27 - 6,26 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 6,20 - 6,19 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 5,45 (m, 1H), 5,17 (s, 4H), 5,01 - 5,04 (d, s, 3H), 4,93 - 4,82 (dd, 2H, $J = 11,7, 21,6$), 4,57 (s, 1H) 3,17 (s, 3H), 2,87 - 2,79 (dd, 1H, $J = 4,2, 16,2$) 2,72 - 2,65 (dd, 1H, $J = 3,3, 15,6$).

Ejemplo 14: Síntesis de (2S, 3S)-5,7,3',4'-Tetra-O-bencil-epicatequina [28]

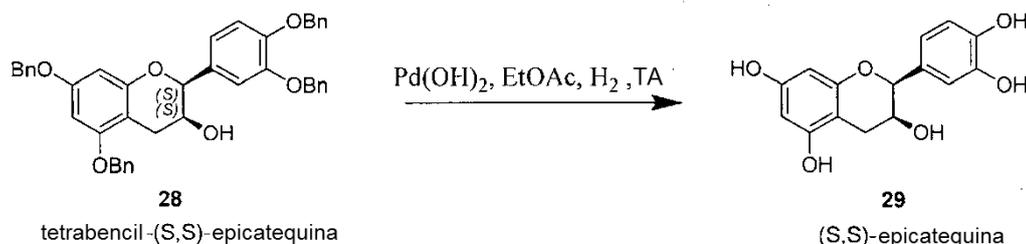


35

- A una solución agitada de 2-metoxi-2-fenilacetato de (R)-(2S, 3S)-5,7-bis(benciloxi)-2-(3',4'-bis(benciloxi)fenil)croman-3-ilo [27] (0,050 g, 0,063 mmol) en metanol (0,25 ml) y diclorometano (0,5 ml) se añadió carbonato de potasio (0,026 g, 0,188 mmol) a TA y la mezcla resultante se agitó durante 25 a 30 horas a temperatura ambiente. Después de completar la reacción por análisis de TLC, el exceso de disolvente se separó por destilación y el sólido bruto se disolvió en diclorometano y se lavó con agua seguido por una solución saturada de salmuera. La capa orgánica se separó y el disolvente se eliminó a alto vacío después de secar sobre sulfato de sodio para dar 0,040 g (80 % de pureza por TLC) en bruto (98 %) de (2S,3S)-5,7,3',4'-tetra-O-bencil-epicatequina [28].

Datos analíticos:ESIMS: 651 ($M^+ + 1$)

RMN de 1H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) 7,47 - 7,31 (m, 20H), 7,14 - 7,15 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 7,00 - 6,99 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 6,98 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,94 - 4,92 (d, 1H, $J = 6,0$), 4,22 (m, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,08 - 2,98 (dd, 1H, $J = 2,4, 17,1$) 2,96 - 2,89 (dd, 1H, $J = 4,5, 17,7$).

Ejemplo 15: Síntesis de (S,S)-epicatequina [29]

10

A una solución agitada de (2S,3S)-5,7,3',4'-epicatequina tetrabencilada **[28]** (0,04 g, 0,062 mmol) en acetato de etilo (5 ml), se añadió una suspensión de $Pd(OH)_2$ (0,006 g) en acetato de etilo a temperatura ambiente. La mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno usando un balón de presión a temperatura ambiente durante 40 horas. La masa de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se eliminó del filtrado usando alto vacío, dando como resultado 0,006 g (33 % de rendimiento) de (S,S)-epicatequina **[29]** la cual se purificó usando TLC preparativa (Sistema Disolvente: metanol al 15 % en diclorometano) para obtener 0,004 g (22 %, 98,43 % de pureza) del compuesto deseado **[29]**.

15

Datos analíticos:

20

ESIMS: 291 (M^+)

RMN de 1H (D_6 -DMSO, 300 MHz): δ (ppm) 9,11 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,65 (s, 2H), 5,89 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 5,70 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 4,72 (s, 1H), 4,66 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz), 3,98 (m, 1H), 2,63 - 2,71 (dd, 1H, $J = 4,2, 16,2$) 2,44-2,49 (dd, 1H, $J = 3,3, 15,6$).

25

Ejemplo 16: Resolución por HPLC preparativa quiral de epicatequina/catequina racémica:

Método analítico de separación por HPLC:

La mezcla racémica de epicatequina se disolvió en metanol y se comprobó su pureza quiral en una columna de fase inversa CHIRAL PAK[®] IC (250 X 4,6) mm, columna 5 μ a una temperatura de 25 °C. La fase móvil utilizada fue hexanos/etanol/ácido trifluoroacético // 60/40/0,05 (v/v/v) con un caudal de 1,0 ml/minuto y un volumen de inyección de muestra de 10 μ l. Las señales fueron controladas a UV 280 nm con PDA. Los dos isómeros se separaron con una diferencia de tiempo de retención de aproximadamente 1,6 minutos. El isómero de movimiento más rápido en la HPLC eluyó a los 4,7 minutos mientras que el isómero de movimiento más lento apareció a los 6,3 minutos en un análisis de 15 minutos de duración.

35

Método de separación por HPLC preparativa:

La mezcla racémica (0,200 g) se disolvió en metanol y se separó en una HPLC preparativa en una columna CHIRAL PAK[®] IC (250 x 20) mm a una temperatura de 25 °C. El volumen de inyección de la muestra fue 2,0 ml con una concentración de alimentación de 5 mg/ml. La fase móvil utilizada fue Hexanos/EtOH//60/40 v/v con un caudal de 18 ml/minuto. La detección se realizó a UV 280 nm con PDA. El isómero de epicatequina I de movimiento más rápido (0,085 g) se eluyó a 4,7 minutos y el isómero II de epicatequina de movimiento más lento (0,084 g) a los 6,3 minutos con una pureza cualitativa de 99,6 % y 99,8 %, respectivamente.

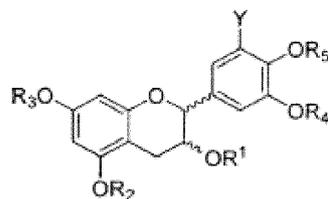
45

La asignación de la configuración absoluta a cualquiera de los isómeros resueltos se realizó basándose en el tiempo de retención de los dos enantiómeros de la epicatequina racémica sintetizada en comparación con el tiempo de retención de la epicatequina natural (2R, 3R) comercialmente disponible en condiciones similares de HPLC. Basándose en el tiempo de retención, se asignó el isómero de movimiento lento eluido a los 6,3 minutos al isómero (-)-epicatequina ((2R,3R)-2-(3,4-Dihidroxifenil)-3,4-dihidro-1(2H)-benzopiran-3,5,7-triol) y el isómero de movimiento rápido que eluyó a los 4,7 minutos se asignó al isómero (+)-epicatequina (((2S,3S)-2-(3,4-Dihidroxifenil)-3,4-dihidro-1(2H)-benzopiran-3,5,7-triol).

50

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de compuestos de Fórmula (I)



(I)

5

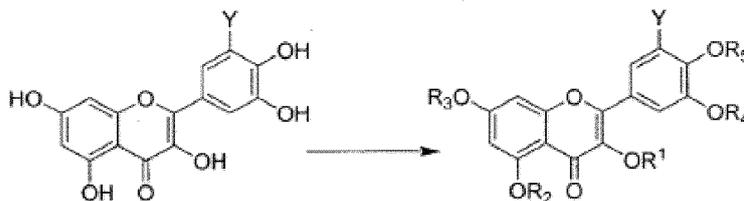
o enantiómeros, diastereómeros o mezclas de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que;

Y se selecciona del grupo que consiste en H y OR₆;

10 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, acetilo, alilo, propargilo, bencilo, 2-fluoroetilo, 4-nitrobencilo, 4-clorobencilo, 4-metoxibencilo, 4-metoxibenzonitrilo, cinamilo, 4-metoxi-4-oxo-but-2-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, 2-penten-1-ilo, 3-(fenilsulfonyl)prop-1-en-1-ilo, 1-trimetilsililprop-1-in-3-ilo, 2-octin-1-ilo, 2-butin-1-ilo, 2-picolilo, 3-picolilo, 4-picolilo, quinolin-4-il-metilo, cianometilo, oxiranilmetilo, fluorometilo, nitrometilo, metoxicarbonilmetilo, metoximetilo, metilcarbamoilo, 1-feniletanona-2-ilo, 2-butanona-1-ilo, clorometilo, 15 fenilsulfonilmetilo, 1-bromo-prop-1-en-3-ilo, t-butilo, metilo, etilo, trimetil-sililo, t-butildifenilsililetilo; comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

i. proteger los grupos hidroxilo de un compuesto de Fórmula (II) con uno o más grupos protectores, para dar un compuesto de Fórmula (III)

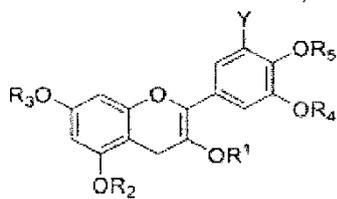
20



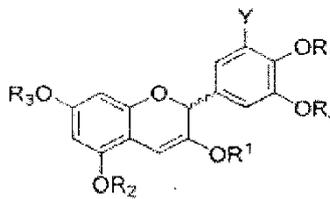
(II)

(III)

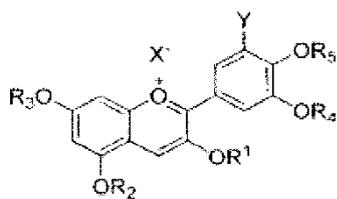
ii. tratar dicho compuesto de Fórmula (III) con un agente reductor para producir un compuesto seleccionado del grupo de Fórmula (IV), Fórmula (V) y Fórmula (VI), en las que X se selecciona de haluro, acetato, 25 trifluoroacetato, metanosulfonato e hidroxilo;



(IV)



(V)



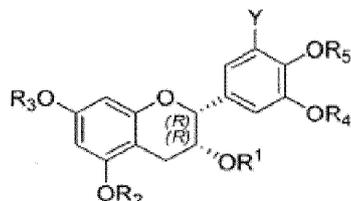
(VI)

y

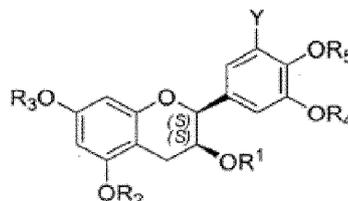
iii. tratar un compuesto seleccionado del grupo de Fórmula (IV), Fórmula (V) o Fórmula (VI) con un agente reductor para producir un compuesto de Fórmula (I), preferiblemente efectuando la eliminación de uno o más grupos protectores.

5

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agente reductor de la etapa (iii) es un agente reductor quiral que produce el compuesto de Fórmula (I) como diastereómero R,R puro (Fórmula (VII)), diastereómero S,S puro (Fórmula (VIII)) o una mezcla enriquecida enantioméricamente de los mismos.



(VII)



(VIII)

10

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el compuesto de Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en (S,S)-epicatequina, (R,R)-epicatequina, una mezcla de (S,S) y (R,R)-epicatequina, (S,S)-epigallocatequina, (R,R)-epigallocatequina y una mezcla de (S,S)- y (R,R)-epigallocatequina.

15

4. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la protección de los grupos hidroxilo en la etapa (i) se efectúa mediante alquilación, sililación o esterificación para formar un éter, un éster, un acetato, un cloroacetato, un trifluoroacetato, un pivaloato, un benzoato, un 1,2-isopropilideno o un 1,3-isopropilideno.

20

5. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que la etapa (i) se realiza:

25

- con un agente alquilante seleccionado del grupo que consiste en bromuro de aliilo, bromuro de propargilo, bromuro de bencilo, bromuro de 2-fluoroetilo, bromuro de 4-nitrobencilo, bromuro de 4-clorobencilo, bromuro de 4-metoxibencilo, α -bromo-p-tolunitrilo, bromuro de cinamilo, 4-bromocrotonato de metilo, bromuro de crotilo, 1-bromo-2-penteno, 3-bromo-1-propenilfenilsulfona, 3-bromo-1-trimetilsilil-1-propino, 3-bromo-2-octino, 1-bromo-2-butino, cloruro de 2-picolilo, cloruro de 3-picolilo, cloruro de 4-picolilo, 4-bromometilquinolina, bromoacetnitrilo, epiclorhidrina, bromofluorometano, bromonitrometano, bromoacetato de metilo, cloruro de metoximetilo, bromoacetamida, 2-bromoacetofenona, 1-bromo-2-butanona, bromoclorometano, bromometilfenil sulfona y 1,3-dibromo-1-propeno, preferiblemente el agente alquilante es bromuro de bencilo; y/o

30

- en presencia de una base seleccionada del grupo que consiste en un hidruro de metal alcalino, una dialquilamida, una bis(trialquilsilil)amida, un carbonato de metal alcalino y un hidróxido de metal alcalino; y/o

35

- con un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en acetonitrilo, tetrahidrofurano, dimetilacetamida, dioxano, N,N-dimetilformamida, un sulfóxido, tal como dimetilsulfóxido y N-metilpirrolidinona; y/o

35

- a una temperatura de 60 °C a 80 °C, durante 4 a 7 horas.

6. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que la etapa (ii) se realiza:

40

- con un agente reductor seleccionado del grupo que consiste en hidruro de litio y aluminio, borohidruro de sodio, hidruro de aluminio, hidruro de diisobutilaluminio, hidruro de trialcóxialuminio, amalgama de sodio, amalgama de zinc y mercurio e hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio de sodio, preferiblemente hidruro de litio y aluminio o hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio de sodio, y/o

45

- en presencia de uno o más ácidos de Lewis adicionales seleccionados del grupo que consiste en cloruro de aluminio, cloruro de cerio, cloruro de zinc, trifluoruro de boro y yodo, y/o

- en presencia de un disolvente seleccionado del grupo que consiste en metil terc-butil éter, tetrahidrofurano, dietil éter, tolueno y acetonitrilo, preferiblemente metil terc-butil éter o tetrahidrofurano, y/o

- a una temperatura de -10 °C a 80 °C.

50

7. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que la etapa (iii) se realiza usando gas hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación seleccionado del grupo que consiste en platino, paladio, rutenio, rodio y níquel, preferiblemente paladio sobre carbono y/o en presencia de un disolvente seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, ácido acético y mezclas de los mismos, preferiblemente a una temperatura que varía de 25 °C a 60 °C a una presión que varía de 4 a 50 psi.

55

8. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que comprende una etapa adicional de convertir el compuesto de Fórmula (V) en el compuesto de Fórmula (IV), en presencia de un catalizador ácido

seleccionado del grupo que consiste en ácido para-toluenosulfónico y ácidos de Lewis, tales como cloruro de aluminio, cloruro de cerio, cloruro de zinc, trifluoruro de boro, yodo, preferiblemente en presencia de un disolvente seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, metil terc-butil éter, dietil éter, tolueno, acetonitrilo y/o ácido acético, preferiblemente a una temperatura de 85 °C a 90 °C.

5

9. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que comprende una etapa adicional de convertir el compuesto de Fórmula (VI) en el compuesto de Fórmula (IV) en presencia de un agente reductor seleccionado del grupo que consiste en hidruros metálicos, tales como hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio de sodio, hidruro de litio y aluminio, borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, hidruro de aluminio, hidruro de isobutilaluminio e hidruro de trialcóxialuminio, opcionalmente en presencia de un ácido de Lewis tal como cloruro de aluminio, cloruro de cerio, cloruro de zinc, trifluoruro de boro, o yodo, preferiblemente cianoborohidruro de sodio o en presencia de un agente reductor seleccionado de amalgama de sodio, amalgama de zinc y mercurio, más preferiblemente cianoborohidruro de sodio, preferiblemente en presencia de un disolvente seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, ácido acético, acetato de etilo, metil t-butil éter, dietil éter, tolueno, acetonitrilo o tetrahidrofurano, preferiblemente a una temperatura de 0 °C a 35 °C.

10. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, que comprende una etapa adicional de resolver el compuesto de fórmula (I) en un estereoisómero sustancialmente puro por resolución enzimática, resolución química, cromatografía quiral, cristalización fraccionada inducida quiral o cristalización parcial de una mezcla diastereomérica de los correspondientes ésteres generados por la funcionalización de un grupo hidroxilo de Fórmula (I) con un ácido ópticamente puro tal como ácido mandélico o tartárico.

11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el compuesto de Fórmula (I) se resuelve por un método que comprende una o más de las etapas de:

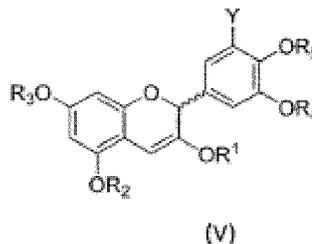
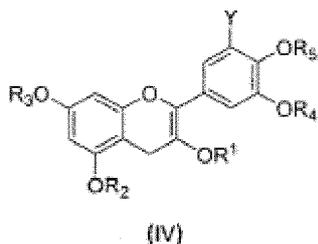
- i. proteger todos excepto uno de los grupos hidroxilo del compuesto de Fórmula (I) usando uno o más grupos protectores aquirales;
- ii. acoplar el grupo hidroxilo no protegido con un ácido ópticamente puro para formar un éster como una mezcla de dos diastereómeros, preferiblemente en la posición 5 del compuesto de Fórmula (I);
- iii. separar los dos diastereómeros formados en la etapa (ii) mediante cristalización fraccionada o preferencial para obtener un éster ópticamente puro o enriquecido diastereoméricamente;
- iv. hidrolizar el éster ópticamente puro o enriquecido diastereoméricamente para obtener un compuesto protegido enriquecido enantioméricamente; y
- v. desproteger el compuesto protegido enriquecido enantioméricamente para dar un compuesto de Fórmula (I).

12. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, en el que el compuesto de Fórmula (I) es epicatequina y la resolución comprende las etapas de:

- i. proteger cuatro grupos hidroxilo cualquiera de la epicatequina;
- ii. acoplar el grupo hidroxilo no protegido con un ácido ópticamente puro para formar un éster como una mezcla de dos diastereómeros;
- iii. separar los dos diastereoisómeros para proporcionar un éster enriquecido diastereoméricamente;
- iv. hidrolizar el éster enriquecido diastereoméricamente para obtener epicatequina protegida enriquecida enantioméricamente; y
- v. desproteger la epicatequina protegida enriquecida enantioméricamente para proporcionar epicatequina como un enantiómero sustancialmente puro o una mezcla enriquecida enantioméricamente.

13. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3-12, en el que el compuesto de Fórmula (I) es (R,R) epicatequina, (S,S) epicatequina o una mezcla de las mismas.

14. Un compuesto de Fórmula (IV) o Fórmula (V)



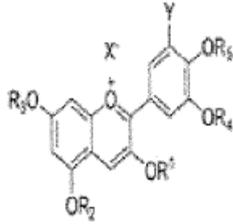
55

en la que:

Y se selecciona del grupo que consiste en H y OR₆, preferiblemente H;
R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son bencilo.

15. Un compuesto de Fórmula (VI)

5



(VI)

y
en la que Y es H y R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ son bencilo y X se selecciona de haluro, acetato, trifluoroacetato,
10 metanosulfonato e hidroxilo.