

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 853 929**

51 Int. Cl.:

C07C 41/46 (2006.01)
C07C 43/162 (2006.01)
C07C 45/86 (2006.01)
C07C 49/633 (2006.01)
C07C 49/517 (2006.01)
C07C 45/58 (2006.01)
C07C 45/65 (2006.01)
C07C 45/76 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.03.2013** **PCT/IB2013/000360**
87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014** **WO14140655**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2013** **E 13877627 (3)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.11.2020** **EP 2970071**

54 Título: **Método de síntesis de 6-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.3.0]octan-3-ona**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.09.2021

73 Titular/es:

GREY PACIFIC LABS, LLC (100.0%)
17707 S Santa Fe Ave
Rancho Dominguez, CA 90221, US

72 Inventor/es:

VAN WITENBURG, JIMMY y
LA CROIS, RENE

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 853 929 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

Método de síntesis de 6-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.3.0]octan-3-ona

5 **Campo técnico**

La invención se refiere a un método de sintetización de un compuesto químico, específicamente 6-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.3.0]octan-3-ona.

10 **Antecedentes**

El compuesto químico 6-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.3.0]octan-3-ona (también conocido como biciclooctanona de etoxiheptilo o ETHOCYN®) es un compuesto no esteroideo que penetra en la dermis. El CYOCTOL™ o la 6-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.3.0]octan-3-ona es un compuesto similar. Estos compuestos inhiben competitivamente la unión al receptor de la dihidrotestosterona (DHT) intercelular en los fibroblastos derivados de los tejidos cutáneos y se han investigado para el tratamiento de trastornos médicos mediados por la DHT, tales como el acné común, el hirsutismo, la alopecia androgénica y las cicatrices queloides.

La síntesis de la 6-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.3.0]octan-3-ona es compleja debido a, por ejemplo, la estructura bicíclica del compuesto, que incluye cuatro centros quirales. La síntesis incluye múltiples reacciones, algunas de las cuales son costosas o peligrosas. Una de las reacciones incluye una reacción de expansión de anillo que usa diazometano etéreo, que se produce a partir de DIAZALD® (N-metil-N-nitroso-p-toluenosulfonamida) e hidróxido de potasio etanólico. La reacción del diazometano es altamente tóxica y peligrosa, debido al potencial explosivo de la reacción. Los métodos de sintetización de la 6-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.3.0]octan-3-ona y derivados se describen en la patente estadounidense 4.689.349 de Kasha y col. Los métodos de sintetización de un derivado de 6-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.3.0]octan-3-ona (6-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.3.0]octan-3-ona o CYOCTOL™) también se describen putativamente en Mulzer *et al.*, "Stereocontrolled synthesis of all eight stereoisomers of the putative antiandrogen cyoctol", Tetrahedron 60:9599-9614 (2004). La técnica anterior relevante en el campo es, por ejemplo, el documento AU 2001 100 223, que se refiere a un proceso para la preparación de 6-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.3.0]octan-3-ona, que avanza a través del uso de diazometano en contraste con la presente invención.

DIVULGACIÓN

La presente invención se refiere a un método de sintetización de un compuesto, comprendiendo el método:

hacer reaccionar una primera mezcla que comprende:

7,7-dicloro-4-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.2.0]heptan-6-ona y 6,6-dicloro-4-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.2.0]heptan-7-ona con ácido acético y zinc para formar una segunda mezcla que comprende 4-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.2.0]heptan-6-ona y 4-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.2.0]heptan-7-ona;

hacer reaccionar la segunda mezcla con yoduro de trimetilsulfonio para formar una tercera mezcla que comprende 2-(5-etoxihept-1-il)espiro[biciclo[3.2.0]heptan-6,2'-oxirano] y 4-(5-etoxihept-1-il)espiro[biciclo[3.2.0]heptan-6,2'-oxirano]; y hacer reaccionar la tercera mezcla con un ácido de Lewis para formar 6-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.3.0]octan-3-ona.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 ilustra la síntesis de 3-(5-etoxihept-1-il)ciclopenteno a partir de 2-metil-1,3-ciclohexanodiona; y la Figura 2 ilustra la síntesis de 6-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.3.0]octan-3-ona a partir de 3-(5-etoxihept-1-il)ciclopenteno de acuerdo con una realización de la invención.

Modo/s para llevar a cabo la invención

Se desvela un método de sintetización de 6-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.3.0]octan-3-ona. El método de la invención proporciona una manera más segura y menos costosa de producir 6-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.3.0]octan-3-ona. La 6-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.3.0]octan-3-ona sintetizada mediante el método de la invención se puede producir con un buen rendimiento y tener una pureza adecuada para su uso en una composición, tal como una composición farmacéutica o una composición cosmética.

Tal como se usa en el presente documento, las expresiones "que comprende", "que incluye", "que contiene", "caracterizado/a por" y los equivalentes gramaticales de las mismas son expresiones inclusivas o indeterminadas que no excluyen elementos o etapas del método adicionales y no citadas, sino que también incluyen las expresiones más restrictivas "que consiste en" y "que consiste esencialmente en" y los equivalentes gramaticales de las mismas. Tal como se usa en el presente documento, el término "puede" con respecto a un material, una estructura, una característica o un acto de método indica que este se contempla para su uso en la implementación de una

realización de la invención y tal término se usa con preferencia al término más restrictivo "es" para evitar cualquier implicación de que otros materiales, estructuras, características y métodos compatibles que se puedan usar en combinación con los mismos deban, o tengan que, excluirse.

- 5 El compuesto 6-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.3.0]octan-3-ona se puede sintetizar tal como se describe en las Figuras 1 y 2. La Figura 1 describe la síntesis de 3-(5-etoxihept-1-il)ciclopenteno (Compuesto IX) a partir de 2-metil-1,3-ciclohexanodiona. La Figura 2 describe la síntesis de 6-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.3.0]octan-3-ona a partir del Compuesto IX.
- 10 Tal como se muestra en las Reacciones 1 y 2 de la Figura 1, la 2-metil-1,3-ciclohexanodiona se puede hacer reaccionar con hidróxido de sodio y borohidruro de sodio en agua, produciendo ácido 5-hidroxieptanoico (Compuesto IIA) y delta lactona (Compuesto IIB) con un rendimiento de aproximadamente el 85 % a aproximadamente el 105 %. Todos los porcentajes y las relaciones usadas en el presente documento son en peso de la composición total, a menos que se indique de otro modo o el contexto indique otra cosa. La 2-metil-1,3-ciclohexanodiona se puede adquirir a través de una empresa de suministro de productos químicos, tal como a través de Sigma-Aldrich Co. (St Louis, MO). La hidrólisis en la Reacción 1 produce el Compuesto I, un cetoácido, con alto rendimiento. La reducción de borohidruro de sodio del Compuesto I, seguida de una inactivación con ácido produce una mezcla del Compuesto IIA y el Compuesto IIB, siendo el Compuesto IIB la forma predominante. Los grupos carbonilo del Compuesto I se pueden reducir mediante el borohidruro de sodio, dando como resultado una mezcla racémica de enantiómeros *R* y *S* en la posición C-5 del Compuesto IIA y en la posición C-6 del Compuesto IIB.

- Los Compuestos IIA y IIB se pueden hacer reaccionar con ortoformiato de trietilo (TEOF), etanol y un catalizador de ácido sulfúrico para producir etil-5-etoxiheptanoato (Compuesto III), tal como se muestra en la Reacción 3. Cada uno de los Compuestos IIA y IIB se hace reaccionar con los reactivos indicados para formar el mismo producto, el Compuesto III. El Compuesto III se puede producir con un rendimiento de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 80 %. El Compuesto III se puede purificar, tal como mediante destilación, antes de que se realicen reacciones adicionales.

- 30 Tal como se muestra en la Reacción 4, el Compuesto III se puede hacer reaccionar con hidruro de litio y aluminio (LAH) en tetrahidrofurano (THF) para producir 5-etoxiheptanol (Compuesto IV). El Compuesto IV se puede producir con un rendimiento de aproximadamente el 90 % a aproximadamente el 99 %. La reacción se puede realizar a una temperatura de aproximadamente -50 °C a aproximadamente temperatura ambiente (de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 25 °C). A fin de controlar la reacción, en algunas realizaciones, la reacción se realiza a temperatura ambiente. Tal como se muestra en la Reacción 5, el Compuesto IV se puede hacer reaccionar con cloruro de metanosulfonilo (MsCl) y piridina en dimetilformamida (DMF) para producir 1-cloro-5-etoxiheptano (Compuesto V) con un rendimiento de aproximadamente el 75 % a aproximadamente el 95 %.

- 40 Tal como se muestra en las Reacciones 6-8, el Compuesto V se puede hacer reaccionar con metal de magnesio para formar una sal de Grignard, cloruro de 5-etoxiheptil magnesio (Compuesto VI), que se hace reaccionar con tetraclorocuprato de dilutio para formar un complejo de cuprato de dilutio. El complejo de cuprato de dilutio se puede acoplar con 3-clorociclopenteno (Compuesto VIII) para formar 3-(5-etoxihept-1-il)ciclopenteno (Compuesto IX) con un rendimiento de aproximadamente el 55 % a aproximadamente el 85 %. El Compuesto VIII se puede sintetizar a partir de ciclopenteno (Compuesto VII), que se sintetiza a partir de dicitopentadieno, tal como se indica en las Reacciones 6 y 7. El dicitopentadieno se puede adquirir a través de una empresa de suministro de productos químicos, tal como a través de Sigma-Aldrich Co. (St Louis, MO). El craqueo térmico y la destilación del dicitopentadieno produce el ciclopentadieno monomérico, que se somete a tratamiento con ácido clorhídrico para proporcionar el Compuesto VIII.

- 50 Cada uno de los Compuestos I-IX producidos en las Reacciones 1-8 se puede tratar, purificar y aislar antes de avanzar a la siguiente reacción. Los Compuestos I-IX se pueden tratar, purificar y aislar mediante técnicas convencionales, que no se describen con detalle en el presente documento. En algunas realizaciones, los Compuestos I-IX se pueden sintetizar mediante los métodos descritos en la patente estadounidense 4.689.349 de Kasha *et al.*

- 55 Con referencia a la Figura 2, el Compuesto IX se puede hacer reaccionar con dicloroceteno, tal como se muestra en la Reacción 9. Se genera el dicloroceteno *in situ* a partir de cloruro de tricloroacetilo y zinc. La cicloadición de dicloroceteno al Compuesto IX produce una mezcla de *exo* y *endo* 6,6-dicloro-4-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.2.0]heptan-6-ona y *exo* y *endo* 6,6-dicloro-4-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.2.0]heptan-7-ona, que se denomina colectivamente en el presente documento Compuesto X. La Reacción 9 produce ambos isómeros del Compuesto X en cantidades sustancialmente similares. A fin de producir el Compuesto X, el Compuesto IX se puede disolver en un disolvente orgánico, tal como éter de dietilo. Sin embargo, se pueden usar otros disolventes orgánicos, tales como dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), acetonitrilo, tetrahidrofurano y cualquier disolvente similar. Se puede añadir polvo de zinc a la solución del Compuesto IX. Por cada equivalente molar del Compuesto IX, se puede usar de aproximadamente 1,0 equivalente molar a aproximadamente 3,0 equivalentes molares del polvo de zinc en la Reacción 9, tal como de aproximadamente 1,4 equivalentes molares a aproximadamente 1,8 equivalentes molares. En determinadas realizaciones, se usan aproximadamente 1,6 equivalentes molares de polvo de zinc por

equivalente molar del Compuesto IX. La mezcla de polvo de zinc y la solución del Compuesto IX se puede calentar hasta una temperatura justo por debajo de la temperatura de reflujo del disolvente orgánico. El cloruro de tricloroacetilo se puede diluir con un disolvente orgánico, tal como éter de dietilo, y la solución de cloruro de tricloroacetilo se puede añadir lentamente a la mezcla de polvo de zinc y la solución del Compuesto IX. Sin embargo, se pueden usar otros disolventes orgánicos. Por cada equivalente molar del Compuesto IX, el cloruro de tricloroacetilo se puede usar en la Reacción 9 a entre aproximadamente 1,0 equivalente molar y aproximadamente 3,0 equivalentes molares, tal como entre aproximadamente 1,2 equivalentes molares y aproximadamente 1,6 equivalentes molares. En determinadas realizaciones, se usan aproximadamente 1,4 equivalentes molares de cloruro de tricloroacetilo por equivalente molar del Compuesto IX. Durante la adición, la mezcla de reacción puede comenzar a refluir vigorosamente. La solución de cloruro de tricloroacetilo se puede añadir a la mezcla de polvo de zinc y la solución del Compuesto IX durante un período de tiempo de aproximadamente una hora a aproximadamente dos horas. Después de la adición de la solución de cloruro de tricloroacetilo, la mezcla de reacción se puede mezclar a reflujo durante una cantidad de tiempo suficiente para que la reacción avance hasta completarse, tal como de aproximadamente diez minutos a aproximadamente sesenta minutos. A continuación, la mezcla de reacción se puede enfriar, filtrar, someter a al menos una extracción de líquido: líquido, secar, filtrar, concentrar y purificar para producir el Compuesto X en forma de un aceite incoloro. A modo de ejemplo, la mezcla de reacción se puede enfriar hasta temperatura ambiente y filtrar a través de tierra de diatomeas, tal como la tierra de diatomeas disponible con el nombre comercial CELITE®. La torta de filtración se puede enjuagar con un disolvente orgánico, tal como éter de dietilo. Sin embargo, se pueden usar otros disolventes orgánicos. Las capas de disolvente orgánico se pueden combinar y lavar, tal como con agua. La capa de fase orgánica se puede agitar, a continuación, con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (NaHCO_3), tal como durante aproximadamente una hora. Después de la separación de las capas de fase orgánica y acuosa, la capa orgánica se puede lavar con salmuera, secar sobre sulfato de sodio (Na_2SO_4), filtrar a través de sílice y concentrar al vacío. El residuo resultante se puede purificar, tal como mediante destilación de bulbo a bulbo, para producir el Compuesto X en forma de un aceite incoloro.

Tal como se muestra en la Reacción 10, el Compuesto X se puede hacer reaccionar con ácido acético y zinc para producir una mezcla de *exo* y *endo* 4-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.2.0]heptan-6-ona y 4-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.2.0]heptan-7-ona, que se denomina colectivamente en el presente documento Compuesto XII. La Reacción 10 produce ambos isómeros del Compuesto XII en cantidades sustancialmente similares. El Compuesto X se puede usar en la Reacción 10 en forma bruta, es decir, sin destilación, lo que reduce la descomposición del Compuesto X. Se cree que el calentamiento para la destilación (a una temperatura mayor de 200 °C) puede provocar la descomposición del Compuesto X debido a la presencia de los residuos derivados de zinc o cloruro de ácido que quedan después de la Reacción 9. En la Reacción 10, el zinc se puede añadir en partes a una solución del Compuesto X en ácido acético. Se puede usar un exceso del zinc con respecto al Compuesto X. A modo de ejemplo, se pueden usar de aproximadamente 2 equivalentes molares a aproximadamente 12 equivalentes molares de zinc por equivalente molar del Compuesto X, tal como de aproximadamente 5 equivalentes molares a aproximadamente 10 equivalentes molares. En determinadas realizaciones, el zinc se usa a aproximadamente 9,8 equivalentes molares por equivalente molar del Compuesto X. El zinc se puede añadir a la solución del Compuesto X a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 20 °C. Después de la adición del zinc, que provoca que la temperatura de la reacción aumente, la mezcla de reacción se puede mezclar, tal como durante aproximadamente una hora. La mezcla de reacción se puede filtrar, concentrar, someter a al menos una extracción de líquido: líquido, secar, filtrar, concentrar y purificar para producir el Compuesto XII en forma de un aceite incoloro. A modo de ejemplo, la mezcla de reacción se puede filtrar a través de la tierra de diatomeas disponible con el nombre comercial CELITE® y el filtrado se puede concentrar al vacío, produciendo un residuo. El residuo resultante se puede repartir entre heptanos y agua. Las capas de fase orgánica y acuosa se pueden separar y la capa de fase orgánica se puede lavar con una solución acuosa de NaHCO_3 /salmuera. La capa de fase orgánica se puede secar sobre Na_2SO_4 y se puede añadir un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo. Sin embargo, se pueden usar otros disolventes orgánicos. La mezcla de reacción se puede filtrar, tal como a través de sílice, y el filtrado se puede concentrar. El residuo resultante se puede purificar, tal como mediante destilación de bulbo a bulbo, para producir el Compuesto XII en forma de un aceite incoloro. El Compuesto XII se puede producir con un rendimiento mayor de aproximadamente el 55 %. El Compuesto XII es estable y se puede destilar.

Tal como se muestra en la Reacción 11, el Compuesto XII se puede hacer reaccionar con yoduro de trimetilsulfonio para producir una mezcla de 4-(5-etoxihept-1-il)espiro[biciclo[3.2.0]heptan-6,2'-oxirano] y 2-(5-etoxihept-1-il)espiro[biciclo[3.2.0]heptan-6,2'-oxirano], que se denomina colectivamente en el presente documento Compuesto XIII. La Reacción 11 produce ambos isómeros del Compuesto XIII en cantidades sustancialmente similares. El Compuesto XIII es térmicamente estable y se puede aislar. El hidruro de sodio se puede añadir a un disolvente orgánico, tal como dimetilsulfóxido (DMSO), calentar hasta una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 60 °C y enfriar hasta temperatura ambiente. Sin embargo, se pueden usar otros disolventes orgánicos. El hidruro de sodio se puede usar en la Reacción 11 a entre aproximadamente 1 equivalente molar y aproximadamente 3 equivalentes molares por equivalente molar del Compuesto XII, tal como a aproximadamente 1,2 equivalentes molares. Después del enfriamiento, el THF u otro disolvente orgánico se puede añadir y la solución de hidruro de sodio se puede enfriar hasta -5 °C. El yoduro de trimetilsulfonio se puede añadir a la solución de hidruro de sodio enfriada en una parte individual. El yoduro de trimetilsulfonio se puede usar en la Reacción 11 a entre aproximadamente 1 equivalente molar y aproximadamente 3 equivalentes molares por equivalente molar del

Compuesto XII, tal como a aproximadamente 1,2 equivalentes molares. Después de la retirada de la fuente de enfriamiento, se puede combinar el THF u otro disolvente orgánico con el Compuesto XII. El Compuesto XII y el THF se pueden añadir a la solución que contiene el hidruro de sodio y yoduro de trimetilsulfonio, provocando el aumento de la temperatura de la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se puede hacer reaccionar con agitación durante una cantidad de tiempo suficiente para que la reacción avance hasta completarse, durante la que la temperatura de la mezcla de reacción se puede elevar hasta aproximadamente temperatura ambiente. El agua se puede añadir a la mezcla de reacción, seguido de al menos una extracción de líquido: líquido, se puede secar, filtrar y concentrar para producir el Compuesto XIII en forma de un aceite incoloro. A modo de ejemplo, la mezcla de reacción se puede verter en agua y extraer con un disolvente orgánico, tal como un heptano. Las capas de fase orgánica se pueden lavar con agua y con una solución acuosa de salmuera. Un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo, se puede añadir y la solución se puede secar sobre Na_2SO_4 . La solución se puede filtrar, tal como a través de sílice, y el filtrado se puede concentrar, produciendo el Compuesto XIII en forma de un aceite incoloro. El Compuesto XIII se puede producir con un rendimiento mayor de aproximadamente el 90 %.

Tal como se muestra en la Reacción 12, el yoduro de litio se puede hacer reaccionar con el Compuesto XIII para producir 6-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.3.0]octan-3-ona como producto principal. Debido a la simetría del producto final, ambos isómeros del Compuesto XIII se pueden hacer reaccionar con el yoduro de litio para producir la 6-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.3.0]octan-3-ona. El yoduro de litio se puede usar en la Reacción 12 a entre aproximadamente 1 equivalente molar y aproximadamente 3 equivalentes molares por equivalente molar del Compuesto XIII, tal como a aproximadamente 1,2 equivalentes molares. El método de la invención puede producir una mezcla racémica de 6-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.3.0]octan-3-ona con un buen rendimiento y pureza. Una solución de yoduro de litio en THF se puede añadir en partes a una solución del Compuesto XIII en THF. También se puede usar en la Reacción 12 un ácido de Lewis distinto del yoduro de litio. También se puede usar otro disolvente orgánico en la Reacción 12, tal como DMSO o diclorometano. Dado que la reacción es exotérmica, la mezcla de reacción se puede enfriar hasta temperatura ambiente usando un baño de hielo. La temperatura de reacción puede variar entre aproximadamente 10 °C y aproximadamente 25 °C. La mezcla de reacción se puede agitar durante una cantidad de tiempo suficiente para que la reacción avance hasta completarse, tal como de aproximadamente una hora a aproximadamente tres horas. Una vez que la reacción ha avanzado hasta completarse, se puede añadir agua y la mezcla de reacción se puede someter a al menos una extracción de líquido: líquido con un disolvente orgánico, tal como un heptano. Las capas de fase orgánica se pueden lavar, secar, filtrar y purificar para producir 6-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.3.0]octan-3-ona en forma de un aceite. A modo de ejemplo, se puede añadir agua a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se puede extraer con heptanos. Las capas de fase orgánica se pueden lavar con una solución acuosa de salmuera, secar sobre Na_2SO_4 y filtrar a través de sílice. La sílice se puede enjuagar con acetato de etilo al 20 % en heptanos, que se concentran para proporcionar 6-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.3.0]octan-3-ona en forma de un aceite. El aceite se puede purificar adicionalmente mediante cromatografía para producir 6-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.3.0]octan-3-ona pura con un rendimiento mayor de aproximadamente el 20 %, tal como mayor de aproximadamente el 40 %. La 6-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.3.0]octan-3-ona puede tener una pureza mayor de aproximadamente el 99 % mediante análisis de espectroscopía de masas acoplada a cromatografía de gases (CG/EM). La 6-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.3.0]octan-3-ona puede tener una pureza mayor de aproximadamente el 95 % mediante análisis de resonancia magnética nuclear (RMN) y mayor del 85 % mediante análisis de cromatografía de gases (CG) quiral.

También se puede usar un método similar para sintetizar la 6-(5-metoxihept-1-il)biciclo[3.3.0]octan-3-ona o el CYOCTOL™. El CYOCTOL™ es un derivado de ETHOCYN® que tiene un grupo metoxi en la posición C-5 en lugar de un grupo etoxi. El CYOCTOL™ se puede sintetizar de una manera similar a la descrita anteriormente.

Si se desea una purificación adicional de la 6-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.3.0]octan-3-ona, la purificación se puede lograr mediante técnicas convencionales, tales como mediante cromatografía.

Dado que la 6-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.3.0]octan-3-ona tiene cuatro centros quirales, la 6-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.3.0]octan-3-ona sintetizada mediante el método de la invención puede, teóricamente, incluir hasta dieciséis isómeros diferentes. Sin embargo, los dos anillos de cinco elementos en la 6-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.3.0]octan-3-ona se condensan en c/s porque los dos centros quirales en C-3a y C-6a se unen entre sí. Por lo tanto, el método de la invención puede producir una mezcla racémica de hasta ocho isómeros diferentes de 6-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.3.0]octan-3-ona.

Se puede prever que el compuesto químico 6-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.3.0]octan-3-ona producido tal como se ha descrito anteriormente se formule en una composición adecuada para su administración tópica, tal como una composición farmacéutica o una composición cosmética. A modo de ejemplo, la 6-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.3.0]octan-3-ona se puede formular en una pomada, una crema, un ungüento, una loción, un gel, una espuma, un agente de dispersión, una mousse, una solución, un aerosol, una suspensión o una emulsión. La 6-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.3.0]octan-3-ona también se puede incorporar en diversos productos cosméticos, que incluyen, pero sin limitación, maquillajes sólidos, semisólidos y líquidos (por ejemplo, bases, maquillajes para los ojos y tratamientos de labios), desmaquillantes, desodorantes y antitranspirantes, jabones, productos para el baño (por ejemplo, aceites o sales), productos para el cuidado del cabello, protectores solares, lociones para el afeitado y productos para bebés. La 6-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.3.0]octan-3-ona también se puede formular en una composición adecuada para su administración oral, tal como un comprimido o una cápsula.

Simplemente a modo de ejemplo y sin incluirse en la invención, la 6-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.3.0]octan-3-ona puede estar presente en una composición en una cantidad terapéuticamente eficaz, que es la cantidad del compuesto que, cuando se administra a un paciente para el tratamiento o la prevención de un trastorno o una afección médica, resulta suficiente para efectuar tal tratamiento o prevención del trastorno o la afección médica. La 6-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.3.0]octan-3-ona puede estar presente en una composición a una concentración de aproximadamente el 0,01 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso. A modo de ejemplo, la 6-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.3.0]octan-3-ona se puede usar para tratar o prevenir trastornos médicos mediados por la DHT, tales como el acné común, el hirsutismo, la alopecia androgénica o las cicatrices queloides.

Una composición también puede incluir un vehículo farmacéuticamente aceptable, que puede funcionar como diluyente, dispersante o disolvente. El vehículo farmacéuticamente aceptable es una sustancia que es no tóxica, biológicamente tolerable, compatible con la 6-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.3.0]octan-3-ona y por lo demás biológicamente adecuada para su administración a un sujeto. El vehículo farmacéuticamente aceptable se añade a la composición o se usa de otro modo como vehículo, portador o diluyente para facilitar la administración de la 6-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.3.0]octan-3-ona. El vehículo farmacéuticamente aceptable puede incluir, pero sin limitación, agua, solución salina, solución salina tamponada con fosfato, solución de Hank, solución de Ringer, dextrosa/solución salina o soluciones de glucosa, lactosa o sacarosa. La composición también puede incluir excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, creta, gel de sílice, estearato de magnesio, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche desnatada en polvo, glicerol, propilen glicol, agua o etanol.

Una composición puede incluir, opcionalmente, cantidades menores de otros ingredientes, tales como absorbentes, abrasivos, agentes antiapelmazantes, agentes antiespumantes, agentes antimicrobianos, aglutinantes, aditivos biológicos, agentes tamponantes, agentes formadores de volumen, aditivos químicos, biocidas cosméticos, desnaturalizantes, astringentes cosméticos, astringentes farmacológicos, analgésicos externos, formadores de películas, agentes opacificantes, aceites esenciales, productos estimulantes para la piel, emolientes, agentes calmantes para la piel, agentes curativos de la piel, plastificantes, conservantes, potenciadores de la conservación, propulsores, agentes reductores, agentes acondicionadores de la piel, agentes potenciadores de la penetración en la piel, protectores de la piel, disolventes, agentes de suspensión, emulsionantes, agentes espesantes, agentes solubilizantes, protectores solares, bloqueadores solares, absorbentes o agentes de dispersión de la luz ultravioleta, agentes de bronceado sin sol, agentes quelantes, secuestrantes, agentes de depilación, agentes de descamación/exfoliantes, hidroxiácidos orgánicos o extractos naturales.

Los siguientes Ejemplos sirven para explicar las realizaciones de la invención con más detalle.

Ejemplos

Los disolventes y reactivos usados en la síntesis de 6-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.3.0]octan-3-ona se adquirieron a través de fuentes comerciales, tales como a través de Sigma-Aldrich Co. (St Louis, MO, EE. UU.) u otra empresa de suministro de productos químicos. Los disolventes y reactivos usados fueron de calidad reactiva o superior.

Ejemplo I

Síntesis del Compuesto X a partir del Compuesto IX

Al Compuesto IX (35,2 g, 0,168 mol) en éter de dietilo (250 ml) se le añadió polvo de zinc (17,5 g, 0,268 mol). La mezcla se calentó justo por debajo de la temperatura de reflujo. Se diluyó cloruro de tricloroacetilo (26,3 ml, 0,234 mol) con éter de dietilo hasta 100 ml y esta solución se añadió gota a gota a la mezcla que incluía el Compuesto IX. Después de aproximadamente un minuto, la mezcla de reacción comenzó a refluir vigorosamente. La adición de la solución de cloruro de tricloroacetilo tardó aproximadamente noventa minutos. Después de completarse la adición, se continuó la agitación a reflujo durante aproximadamente treinta minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de tierra de diatomeas CELITE®. La torta de filtración se enjuagó con éter de dietilo. Las capas de fase orgánica combinadas se lavaron con agua dos veces y la capa de fase orgánica se agitó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ durante aproximadamente una hora. Después de la separación de las capas, la capa de fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró a través de un tapón corto de sílice y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante destilación de bulbo a bulbo (4 Pa (que correspondían a 0,03 mmHg), a 180 °C-200 °C) para producir aproximadamente 45 g de un aceite incoloro.

Ejemplo II

Síntesis del Compuesto XII a partir del Compuesto X

A una solución del Compuesto X (30 g, 0,093 mol) en ácido acético (250 ml) se le añadió zinc (60 g, 0,91 mol) a aproximadamente 15 °C en pequeñas partes durante aproximadamente cuarenta y cinco minutos. La temperatura se

elevó hasta aproximadamente 25 °C. Una vez completada la adición, la mezcla se agitó durante aproximadamente una hora. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas CELITE® y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre heptanos (250 ml) y agua. Las capas de fase orgánica y acuosa se separaron y la capa de fase orgánica se lavó dos veces con una solución acuosa saturada de NaHCO₃/salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se le añadieron 50 ml de acetato de etilo. La mezcla se filtró a través de sílice y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante destilación de bulbo a bulbo (2,7 Pa (que correspondían a 0,02 mmHg), a 140 °C) para producir aproximadamente 14,5 g de un aceite incoloro (0,0575 mol, rendimiento del 62 %).

Ejemplo III

Síntesis del Compuesto XIII a partir del Compuesto XII

A DMSO (100 ml) se le añadió NaH (2,7 g, 60 % en aceite, 67,4 mmol). La mezcla se calentó hasta 55 °C y se agitó durante aproximadamente 1,5 horas. Después del enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente, se añadió THF (100 ml) y la mezcla se enfrió hasta -5 °C. Se añadió yoduro de trimetilsulfonio (13,7 g, 67,4 mmol) en una parte y la mezcla se agitó durante aproximadamente dos minutos, tiempo durante el que no se disolvió todo el yoduro de trimetilsulfonio. Se retiró el baño de hielo-metanol y se añadió el Compuesto XII (14,15 g, 56,15 mmol) en THF (20 ml) en una parte. La temperatura se elevó hasta aproximadamente 8 °C. Se continuó la agitación durante aproximadamente dos horas y se dejó que la temperatura se elevara hasta temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua (500 ml) y se extrajo dos veces con heptanos (2 x 300 ml). Las capas de fase orgánica combinadas se lavaron cuatro veces con agua y una vez con salmuera. Se añadió acetato de etilo (200 ml) y la solución se secó sobre Na₂SO₄. La mezcla se filtró a través de un tapón corto de sílice y se concentró, proporcionando 14,8 g (0,0556 mol, rendimiento del 99 %) del Compuesto XIII en forma de un aceite incoloro.

Ejemplo IV

Síntesis de 6-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.3.0]octan-3-ona a partir del Compuesto XIII

A una solución del Compuesto XIII (47,2 g, 0,177 mol) en THF (200 ml) se le añadió una solución de yoduro de litio (28,5 g, 0,212 mol) en THF (100 ml) en partes. La adición fue muy exotérmica y la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente usando un baño de hielo. La temperatura de reacción varió entre aproximadamente 10 °C y aproximadamente 25 °C. La mezcla se agitó durante aproximadamente dos horas y se vertió en agua (200 ml). La mezcla se extrajo dos veces con heptanos. Las capas de fase orgánica combinadas se lavaron dos veces con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio (Na₂SO₄) y se filtraron a través de sílice. El tapón de sílice se enjuagó con acetato de etilo al 20 % en heptanos. Las capas de fase orgánica se concentraron para proporcionar aproximadamente 45 g del producto en bruto en forma de un aceite. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía (gradiente de acetato de etilo al 0 %-25 % en heptanos, cartucho de Si de 800 g Silicycle), proporcionando aproximadamente 22 g (0,082 mol, rendimiento del 46 %) de 6-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.3.0]octan-3-ona pura. Se obtuvo otra fracción de aproximadamente 1 g de 6-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.3.0]octan-3-ona de menor pureza (rendimiento del 23 %).

REIVINDICACIONES

1. Un método de sintetización de un compuesto, comprendiendo el método:
hacer reaccionar una primera mezcla que comprende:

5 7,7-dicloro-4-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.2.0]heptan-6-ona y 6,6-dicloro-4-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.2.0]heptan-7-ona con ácido acético y zinc para formar una segunda mezcla que comprende 4-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.2.0]heptan-6-ona y 4-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.2.0]heptan-7-ona;
hacer reaccionar la segunda mezcla con yoduro de trimetilsulfonio para formar una tercera mezcla que
10 comprende 2-(5-etoxihept-1-il)espiro[biciclo[3.2.0]heptan-6,2'-oxirano] y 4-(5-etoxihept-1-il)espiro[biciclo[3.2.0]heptan-6,2'-oxirano]; y hacer reaccionar la tercera mezcla con un ácido de Lewis para formar 6-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.3.0]octan-3-ona.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la reacción de una primera mezcla con ácido acético y zinc para formar una segunda mezcla comprende hacer reaccionar la primera mezcla con ácido acético y zinc sin
15 destilar la primera mezcla.

3. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la reacción de la segunda mezcla con yoduro de trimetilsulfonio para formar una tercera mezcla comprende añadir yoduro de trimetilsulfonio, hidruro de sodio y
20 dimetilsulfóxido a la segunda mezcla.

4. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la reacción de la tercera mezcla con un ácido de Lewis para formar 6-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.3.0]octan-3-ona comprende disolver el 2-(5-etoxihept-1-il)espiro[biciclo[3.2.0]heptan-6,2'-oxirano] y 4-(5-etoxihept-1-il)espiro[biciclo[3.2.0]heptan-6,2'-oxirano] en
25 tetrahidrofurano y añadir una solución de yoduro de litio en tetrahidrofurano.

5. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la reacción de la tercera mezcla con un ácido de Lewis para formar 6-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.3.0]octan-3-ona comprende filtrar y concentrar la 6-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.3.0]octan-3-ona.
30

6. El método de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende, además, purificar la 6-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.3.0]octan-3-ona.

7. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la reacción de la tercera mezcla con un ácido de Lewis comprende hacer reaccionar la tercera mezcla con yoduro de litio.
35

8. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la reacción de una primera mezcla con ácido acético y zinc comprende hacer reaccionar el zinc con la 7,7-dicloro-4-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.2.0]heptan-6-ona y 6,6-dicloro-4-(5-etoxihept-1-il)biciclo[3.2.0]heptan-7-ona en una solución de ácido acético.
40

9. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la reacción de la segunda mezcla con yoduro de trimetilsulfonio comprende hacer reaccionar la segunda mezcla con yoduro de trimetilsulfonio e hidruro de sodio.

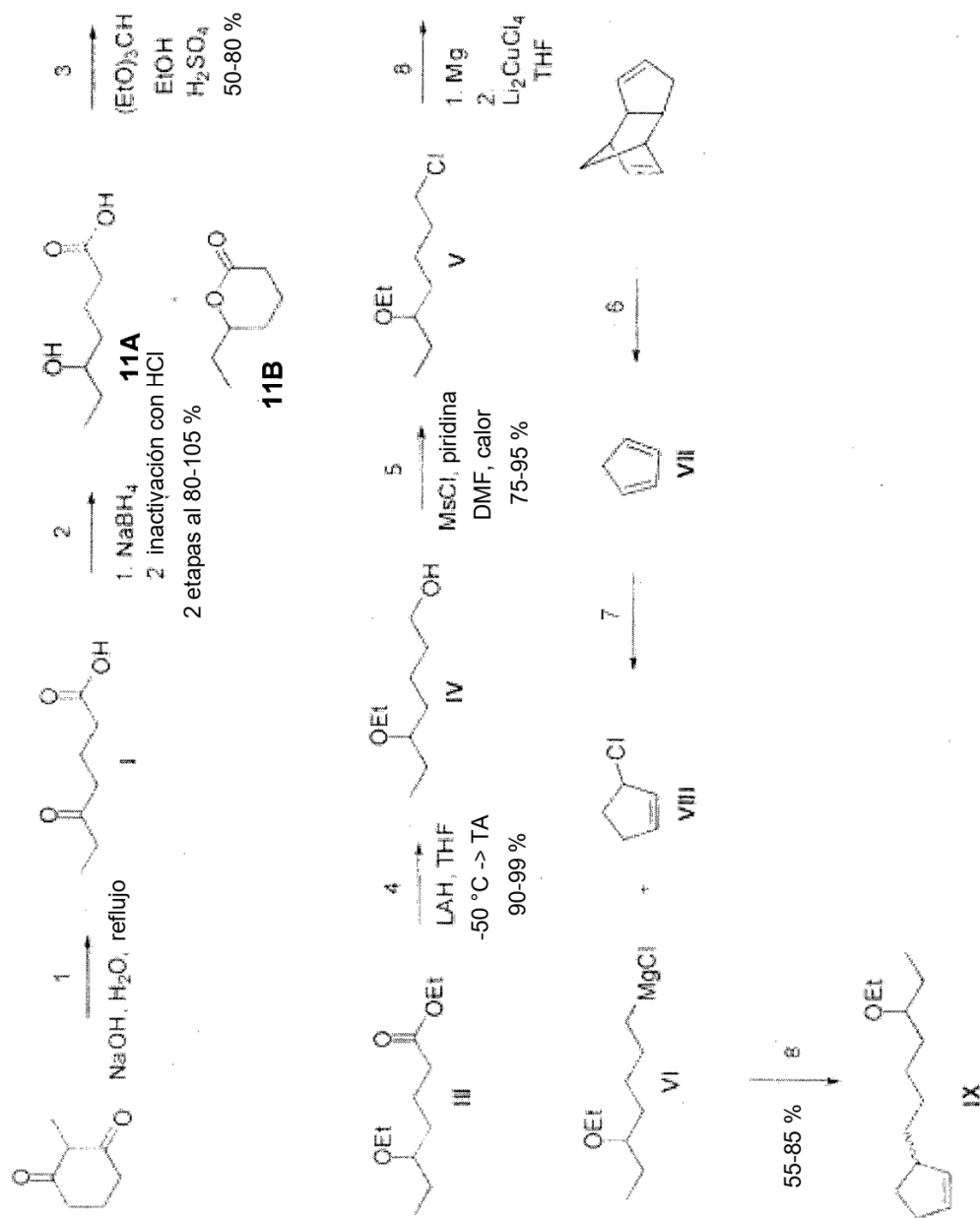


Figura 1

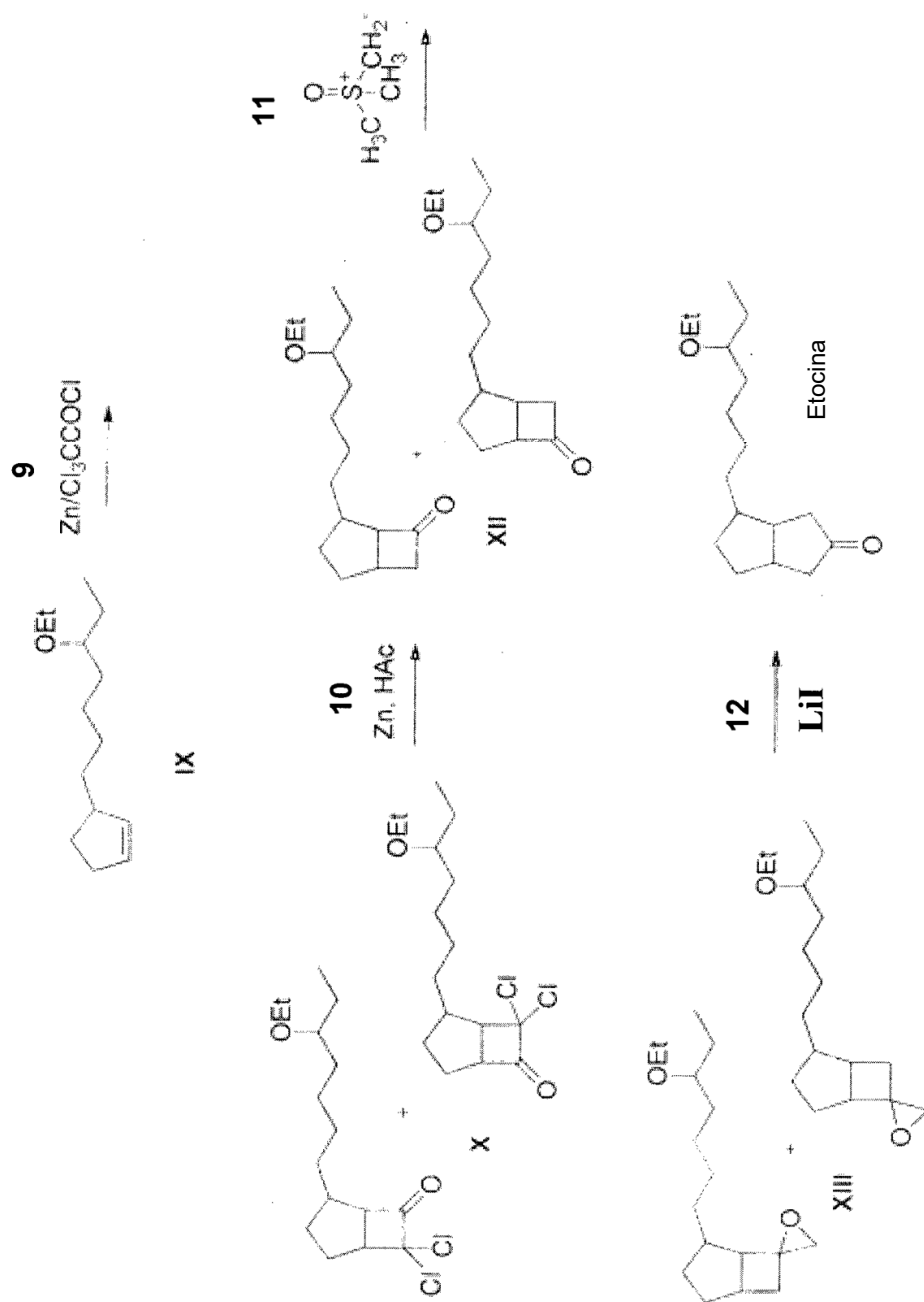


Figure 2