

322387



322387

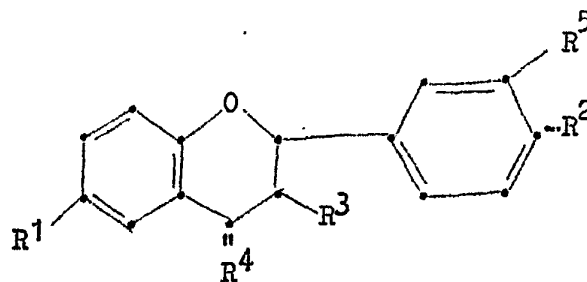
P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I Ó N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE  
FLAVANOIDE SOLUBLES EN AGUA", a favor de la firma alemana  
E. MERCK AKTIENGESELLSCHAFT, domiciliada en DARMSTADT  
(Alemania).

MEMORIA DESCRIPTIVA

Se ha hallado que los ésteres de ácido sulfúrico y  
ácido fosfórico de hidroxiflavanoïdes de la fórmula I

5.



I

POOR  
QUALITY

322387



- donde  $R^1$  y  $R^2$  pueden ser iguales o diferentes y significan OH, alcoxi con 1 a 10 átomos de carbono, eventualmente substituído, aciloxi con 1 a 6 átomos de carbono,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $NH_2$  alquilado con 1 a 8 átomos de carbono en total o acilamino con 2 a 6 átomos de carbono;
5.  $R^3$  significa H, OH, alkilo o alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono,  $NH_2$  o Hal;
- $R^4$  significa O o H, OH o H,H o H, $NH_2$ ;
10.  $R^5$  significa H o  $R^1$ ;
- Hal significa Cl, Br o J;
- $R^2$  y  $R^5$  también significan juntos metilendioxi, etilendioxi o propilendioxi,
15. donde en posición 2,3 puede estar presente un doble enlace adicional,
- y en donde en los radicales  $R^1 - R^5$  debe contenerse por lo menos un grupo hidroxí libre,
- y sus sales, de preferencia sus sales alcalinas, alcalinotérricas y amónicas, poseen propiedades valiosas farmacológicamente.
20. Muestran como los compuestos de origen correspondientes con grupo OH libre, una acción descendente del nivel de



colesterina y además, según cada sustitución, acciones  
estrógenas, estimulantes ováricas, antiespasmódicas y/o de  
actividad cardíaca. Se efectuaron ensayos farmacológicos en  
ratas y en gallos. Fuera de esto son además solubles en

5. agua y, por consiguiente, fácilmente aplicables, por ejemplo  
inyectables directamente en solución acuosa. Con la solubili-  
dad al agua está también enlazado un mejor efecto de resor-  
ción en los cuerpos.

- Los nuevos compuestos pueden prepararse mediante esteri-  
ficación de los compuestos de la fórmula I con ácido sulfúri-  
co, ácido fosfórico o un derivado de estos ácidos adecuado  
para la esterificación. También es posible realizar la  
reacción con un derivado de ácido sulfúrico o bien de ácido  
fosfórico, en el que están bloqueados uno o bien dos grupos  
15. hidroxil, y eliminando a continuación hidrolítica o hidrogeno-  
líticamente en los ésteres así obtenidos los grupos de  
bloqueo existentes. En el caso de que el compuesto I además  
de los grupos hidroxil contenga otros grupos reactivos, que  
puedan reaccionar con el agente de esterificación, es posible  
20. asimismo bloquear éste previamente mediante grupos de bloqueo,  
que pueden eliminarse, especialmente hidrolítica o hidrogeno-  
líticamente tras efectuar la esterificación. A continuación  
pueden transformarse los ésteres obtenidos de ácido sulfúrico  
o bien de ácido fosfórico de los hidroxiflavonoides de la  
25. fórmula I mediante tratamiento con bases, en sus sales tole-  
rables fisiológicamente.



5. El objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de derivados de flavanoide soluble en agua, que se caracteriza porque un hidroxiflavanoide de la fórmula I se esterifica con ácido fosfórico, ácido sulfúrico o un derivado de estos ácidos adecuado para esterificación, así como eventualmente se elimina, hidrolítica o hidrogenolíticamente, los grupos de bloqueo existentes y/o porque el éster de ácido sulfúrico o bien de ácido fosfórico así obtenido se transforma, mediante tratamiento con bases, en sus sales tolerables fisiológicamente.

10.

15. El grupo(s) hidroxilo pueden(n) ser de naturaleza fenólica en los hidroxiflavonoides a esterificar (por ejemplo, en posición 6, 3' y/o 4'); sin embargo, también pueden esterificarse grupos hidroxilo alcohólicos (por ejemplo, en posición 3 o 4 o un grupo alcoxi como sustituyente) o los grupos hidroxilo en posición 3 de flavonoles (I,  $R_4 = O$ , doble enlace en posición 2,3).

20. Como grupos alcoxi en los radicales  $R_1$ ,  $R_2$  y/o  $R_5$  pueden entrar en consideración por ejemplo los siguientes:

metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, butoxi secundario, tercibutoxi, amiloxi, isoamiloxi, hexiloxi, isohexiloxi, heptiloxi, octiloxi, noniloxi, deciloxi, pero también aliloxi, benciloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi;

322387



= 5 =

- además los grupos anteriormente citados con substituyentes básicos, ácidos o neutros adicionales, en donde pueden entrar en consideración como substituyentes, de preferencia los siguientes: amino; aminoalkilado como dimetilamino, dietilamino, pirrolidino, piperidino, morfolino; carboxi; carbalcoxi, como carbometoxi, carboetoxi, ciano; carboxamido; dialkilcarboxamido, como dimetilcarboxamido o dietilcarboxamido. Según esto, son bien adecuados grupos como 2-dimetilaminoetoxi, 2-dietilaminoetoxi, 2-pirrolidinoetoxi, 2-piperidinoetoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-dimetilaminopropoxi, 3-dietilaminopropoxi, carboximetoxi, carbalcoximetoxi como carbometoximetoxi, carboetoximetoxi, carbopropoximetoxi, 2-carboxietoxi, 3-carboxipropoxi, 4-carboxibutoxi, cianometoxi, 2-cianoetoxi, carboxamidometoxi, monoalkilcarboxamidometoxi y dialkilcarboxamidometoxi con 2 a 7 átomos de carbono en total, como dimetilcarboxamidometoxi, dietilcarboxamidometoxi, pirrolidinocarbonilmetoxi, piperidinocarbonilmetoxi, morfolinocarbonilmetoxi, (2-hidroxietilamino)-carbonilmetoxi, 2-carboxamidoetoxi, 2-(dimetilcarboxamido)-etoxi. En los citados radicales también pueden estar presentes dobles enlaces adicionales.

- En caso de que  $R_1$ ,  $R_2$  y/o  $R_5$  signifiquen grupos aciloxi o acilamido, pueden entrar en consideración como radicales acílicos, que se derivan de ácidos carboxílicos hasta 6 átomos de carbono, de preferencia: formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo,



- caproilo, isocaproilo. En caso de que  $R^1$ ,  $R^2$  y/o  $R^5$  signifiquen grupos amino, éstos pueden estar monoalkilados o dialkylados, con lo que los radicales alkílicos pueden poseer, en un grupo amino, en total hasta 8 átomos de carbono;
5. pueden, de preferencia, presentar grupos metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, isobutilamino, amilamino, hecylamino, dimetilamino, dietilamino, di-n-propilamino, diisopropilamino, di-n-butilamino y/o diisobutilamino. Los radicales alkílicos pueden formar asimismo, junto con el
10. átomo de nitrógeno, un anillo heterocíclico, por ejemplo un anillo de piperidina.

- Como grupos alkílicos en el radical  $R^3$  pueden entrar en consideración de preferencia: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, butilo secundario, isobutilo,
15. tercibutilo, n-amilo, isoamilo, n-hexilo e isohexilo, y como grupos alcoxi; metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, butoxi secundario, isobutoxi, tercibutoxi, n-amiloxi, isoamiloxi, n-hexiloxi e isohexiloxi.

- El radical  $R^1$  puede significar en especial el grupo
20.  $R^7-CO-CHR^6-O-$ , en donde  $R^6$  significa H o un alkilo inferior, como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo secundario, tercibutilo, n-amilo o isoamilo y  $R^7$  significa OH, alcoxi inferior, como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, butoxi secundario, tercibutoxi,
25. toxi, n-amiloxi, isoamiloxi, n-hexiloxi,  $NH_2$  o amino alkila-



- do como metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, isobutilamino, amilamino, hexilamino, heptilamino, dimetilamino, metiletilamino, dietilamino, di-n-propilamino, diisopropilamino, 2-hidroxi-etilamino, pirrolidino, piperidino o morfolino.
- 5.

Los materiales de partida de la fórmula I pueden prepararse según el procedimiento descrito en la patente belga nº 652 404.

- Para los derivados de ácido adecuados para la
10. reacción son, además del ácido sulfúrico y del ácido fosfórico libre, sobre todo el ácido sulfamínico, ácido clorosulfónico, el anhídrido sulfúrico, o sus aductos con dioxano, piridina, dimetil-anilina, dietil-anilina u otras bases terciarias; ácidos polifosfóricos, anhídrido fosfórico, oxiclорuro de fósforo, ácido monoclorofosfórico (mezcla de ácido ortofosfórico y de oxiclорuro de fósforo), monobenciléster de ácido fosfórico, cloruro del éster dibencilico del ácido fosfórico, mono-(2-cianoetiléster) del ácido fosfórico, cloruro de la dimorfolida del ácido fosfórico.
- 15.

20. La reacción del hidroxiflavanoide de la fórmula I con el derivado de ácido sulfúrico o bien de ácido fosfórico, se efectúa en general en presencia de un disolvente adicional. Como disolvente se utilizan, de preferencia, bases orgánicas como piridina, trietilamin, quinoleina, dimetil-anilina, dietil-anilina; en caso de que se desdoble en la reacción un
- 25.



- ácido, como por ejemplo ácido clorhídrico. En otro caso o adicionalmente pueden utilizarse disolventes orgánicos inertes, como por ejemplo éter, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, cloroforno, cloruro de metileno, tricloroetileno, dimetilformamida, sulfónido dimetílico, benceno, toluol, xilol, tetralina, acetonitrilo. Además, pueden utilizarse mezclas de las bases anteriores y/o disolventes. También es posible dejar transcurrir la reacción en un exceso del derivado de ácido sulfúrico o de ácido fosfórico. Las
5. temperaturas reaccionales se hallan entre -80° y +200°, de preferencia entre -10 y +100°. Según cada uno de los reactivos utilizados y de las temperaturas aplicadas, la reacción finaliza tras un tiempo reaccional entre 5 minutos y unas 100 horas. La elaboración se efectúa según métodos conocidos de la extracción, destilación, cristalización, cromatografía, que son conocidos en la literatura. En general pueden utilizarse, según la invención, para la preparación de los ésteres de ácido sulfúrico o bien de ácido fosfórico y sus sales, los procedimientos que se describen en la literatura.
10. Eventualmente se pueden eliminar hidrolítica o hidrogenolíticamente en los productos finales, los grupos de bloqueo existentes. Una eliminación hidrolítica de los grupos de bloqueo se efectúa en general mediante tratamiento con ácidos o bases. Sin embargo, con ello debe trabajarse de forma que no se escinda simultáneamente el enlace de
15. 20. 25.



éster de ácido sulfúrico o bien de ácido fosfórico formado según la invención. Estos enlaces de éster, sobre todo los del éster de ácido sulfúrico, son escindibles mediante otros ácidos minerales, en especial en caliente. Por ejemplo,

5. dejar en libertad, en trabajo cauteloso, con ácidos minerales diluidos, de preferencia ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, a temperatura ambiente, un grupo amino protegido en forma de una base de Schiff, sin que el enlace de éster de ácido sulfúrico sea atacado simultáneamente. En especial, se
10. pueden poner en libertad grupos hidroxil bloqueados mediante hidrólisis alcalina o mediante hidrólisis ácida cuidadosa. Tales grupos hidroxil pueden derivarse de la reacción de esterificación de los componentes de flavanoides, pero de preferencia de los componentes de ácido sulfúrico o bien de ácido fosfórico. Si se ha esterificado por ejemplo con
15. mono-(2-cianetiléster) del ácido fosfórico, cloruro del éster difenílico del ácido fosfórico o cloruro dimorfolídico del ácido fosfórico, los diéster o triéster o bien diamida de monoéster de ácido fosfórico obtenidos pueden desdoblarse
20. parcialmente con, en cada caso, el reactivo adecuado, como por ejemplo soluciones de hidróxido alcalino o de hidróxido amónico, intercambiadores de iones básicos o ácidos, para llegar a los ésteres de ácido flavanoides-fosfórico deseados; los reactivos adecuados a cada caso se describen en la lite-
25. ratura.



28 r

- Un desdoblamiento hidrogenolítico de los grupos de bloqueo, de preferencia grupos bencílicos en ésteres de ácido fosfórico se efectúa, por ejemplo, mediante hidrogenación en uno de los catalizadores usuales. Con ello debe tenerse en
5. cuenta que en la molécula no se hidrogenan simultáneamente otros grupos hidrogenables o los anillos aromáticos. Por consiguiente, se trabaja de preferencia bajo condiciones suaves, con un catalizador de paladio, como paladio sobre carbono, carbonato cálcico o carbonato de estroncio, así como
10. a temperatura ambiente y presión normal, y la hidrogenación se suspende tras la aplicación de la dosis de hidrógeno calculada.

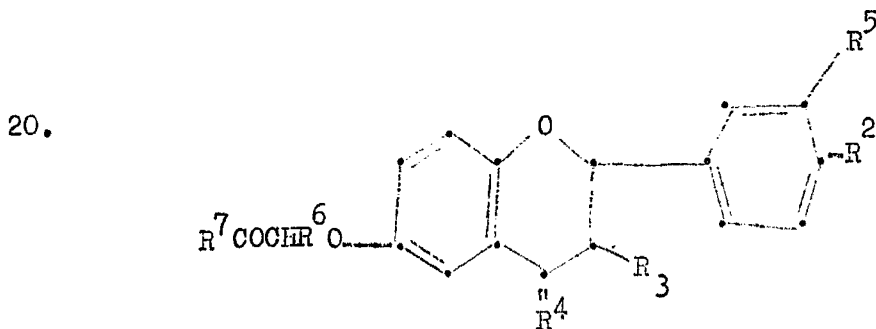
- Los ésteres de ácido sulfúrico o bien de ácido fosfórico obtenidos pueden transformarse, mediante tratamiento
10. con una base, en las sales correspondientes tolerables fisiológicamente. Esta reacción se efectúa en general en frío, con lo que se utiliza como disolvente, en especial agua, alcoholes inferiores, como metanol o etanol, mezclas de agua con alcoholes inferiores o las bases orgánicas aprovechadas para la formación de sal. Como bases son adecuadas, de
20. preferencia, los hidróxidos, los carbonatos o los alcoholatos de los metales alcalinos y alcalinotérreos, así como los compuestos de amonio correspondientes, de preferencia hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico, o hidróxido
25. magnésico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato

3223878 E



- cálcico y carbonato magnésico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, bicarbonato cálcico o bicarbonato magnésico, metilato sódico, metilato potásico, metilato cálcico o metilato magnésico, etilato sódico, etilato potásico, etilato cálcico o etilato magnésico, isopropilato sódico, isopropilato potásico, isopropilato cálcico o isopropilato magnésico, terci-butilato sódico, terci-butilato potásico, terci-butilato cálcico o terci-butilato magnésico, además hidróxido amónico, carbonato amónico o bicarbonato amónico, así como hidróxidos amónicos, carbonatos amónicos, o bicarbonatos amónicos substituidos, y también bases orgánicas como piridina.

- De preferencia pueden obtenerse, según la invención, los ésteres de ácido sulfúrico o bien de ácido fosfórico de hidroxiflavanoídes de las fórmulas siguientes (en las que por lo menos debe estar contenido un grupo hidroxilo libre) así como sus sales tolerables fisiológicamente:



= 12 =

322387



28 ENE. 1966

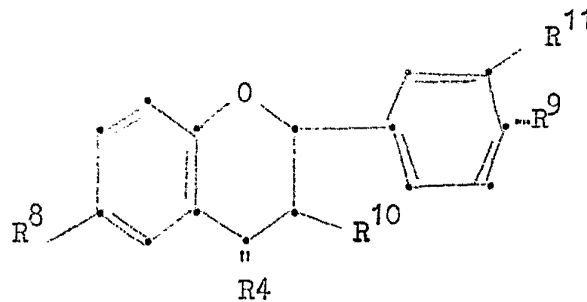
donde  $R^6$  significa H o alquilo con 1 a 5 átomos de carbono, y

$R^7$  significa OH, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono,  $NH_2$ , amino alquilado con 1 a 8 átomos de carbono,

5. 2-hidroxietilamino, pirrolidino, piperidino o morfolino,

y puede estar presente en posición 2,3 un doble enlace adicional, pero en donde el radical  $R^7COCHR^6$  posea en total 10 átomos de carbono a lo sumo;

10.



15.

donde  $R^8$  significa OH, alcoxi con 1 a 5 átomos de carbono o  $R^7COCHR^6O-$ ,

20.

$R^9$  significa OH, alcoxi con 1 a 5 átomos de carbono o benciloxi,

$R^{10}$  significa H, OH, alquilo o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono en cada caso,

25.

322387

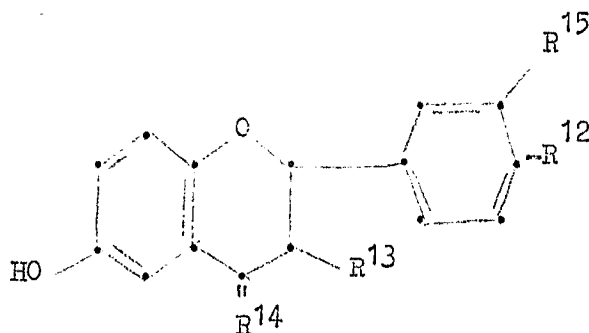
28 ENE. 1964



R<sup>11</sup> significa H o CH<sub>3</sub>O,

R<sup>9</sup> y R<sup>11</sup> significan juntos asimismo metilendioxi y pueden estar presente en posición 2,3 un doble enlace adicional

5.



10.

donde R<sup>12</sup> significa OH o CH<sub>3</sub>O,

15.

R<sup>13</sup> significa H, alquilo o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono en cada caso,

R<sup>14</sup> significa O o H, OH o H,H y

20.

R<sup>15</sup> significa H, CH<sub>3</sub>O o junto con R<sup>12</sup> metilendioxi.

Los nuevos compuestos se pueden colocar en mezcla con vehículos de medicamento usuales en la medicina humana



- o en la veterinaria. Como sustancias de vehículo pueden entrar en consideración aquellas materias orgánicas o inorgánicas que son adecuadas para la aplicación parentérica, entérica o tópica y que no entran en reacción con los nuevos
5. compuestos, como por ejemplo agua, aceites vegetales, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, almidón, estearato magnésico, talco, vasclina, etc. Para la aplicación parentérica se utilizan en especial soluciones, de preferencia soluciones oleosas o acuosas, así como suspensiones, emulsiones o
10. implantados. Para la aplicación entérica pueden utilizarse además tabletas o grageas; para la aplicación tópica ungüentos o cremas, que eventualmente se esterilizan o se trata con materias auxiliares, como agentes de conservación, estabilización o humectantes o sales para influir en la presión osmótica o con sustancias tampón.
- 15.

Las sustancias según la invención se aplican de preferencia en una dosificación de 1 a 500 mg por unidad de dosificación.

EJEMPLO 1.

20. A 14 cc de piridina absoluta se adicionan a 90° y bajo agitación, 3,5 g de 3-metil-6-hidroxi-4'-metoxi-flavanona y 3,6 g de ácido sulfaníico. Tras 3 horas de agitación a 90° se enfría, se trata la mezcla reaccional con



- 100 cc de éter absoluto y se sacude enérgicamente. La solución se decanta del precipitado; éste se lava con un poco de éter, se seca en vacío, se trata con una mezcla de 45 cc de lejía de sosa al 12% y 30 cc de piridina, sacudiéndose a fondo. La capa de piridina superior se separa y se lava varias veces con éter. El aceite que permanece se seca en vacío, luego se fija en metanol, se trata brevemente con carbono activado y se concentra. En metanol-éter cristaliza la sal sódica del éster del ácido 3-metil-6-hidroxi-4'-metoxi-flavanon-6-sulfúrico. Punto de fusión, 145° a 165° (descomposición parcial).

Se obtienen análogamente de los hidroxil-flavonoides correspondientes:

15. la sal sódica del éster del ácido 6-hidroxi-4'-metoxi-flavan-6-sulfúrico; punto de fusión, 165-168° (descomposición);
- la sal sódica del éster 3-metil-6-hidroxi-3',4'-metilendioxi-flavan-6-sulfúrico; punto de fusión 162-168° (descomposición);
20. la sal bisódica del éster del ácido 3-metil-6,4'-dihidroxi-3'-metoxi-flavanon-6,4-bis-sulfúrico; punto de fusión 164-173° (descomposición);
- la sal sódica del éster del ácido 3-metil-4'-hidroxil-flavanon-6-oxiacético-pirrolidil-4'-sulfúrico; punto de fusión, 225-227°.

322387

28 EN



- la sal sódica del éster del ácido 3-n-propil-6-hidroxi-4'-  
-metoxi-flavanon-6-sulfúrico; punto de fusión, 150°;
- la sal sódica del éster del ácido 3-n-propil-6-hidroxi-3',4'-  
-metilendioxi-flavanon-6-sulfúrico; punto de fusión 100°;
5. la sal sódica del éster del ácido 3-n-butil-6-hidroxi-4'-  
-metoxi-flavanon-6-sulfúrico; punto de fusión, 170-175°;
- la sal sódica del éster del ácido 3-isobutil-6-hidroxi-4'-  
-metoxi-flavanon-6-sulfúrico; punto de fusión 165-170°;
10. la sal sódica del éster del ácido 3-isobutil-6-hidroxi-3',4'-  
-metilendioxi-flavanon-6-sulfúrico; punto de fusión, 110°  
(sinterizado a 70°);
- la sal sódica del éster del ácido 3-metil-3'-metoxi-4'-  
-hidroxi-flavanon-6-oxiacético-pirrolidid-4'-sulfúrico;  
punto de fusión 130° (descomposición);
15. la sal sódica del éster del ácido 3-etil-6-hidroxi-3',4'-  
-metilendioxi-flavanon-6-sulfúrico; punto de fusión 160°  
(descomposición);
- la sal sódica del éster del ácido 3-n-butil-6-hidroxi-3',4'-  
-metilendioxi-flavanon-6-sulfúrico; punto de fusión 150-155°  
(descomposición).
- 20.

322387

28 E 

EJEMPLO 2.

5. A una solución enfriada a -10° de 4 g de 3,4'-dimetoxi-6-hidroxi-flavano en 40 cc de piridina seca se adicionan, a -10°, una solución de 2 g de ácido clorosulfónico en 20 cc de piridina seca. Tras 5 horas de permanencia a temperatura ambiente, se elabora como en el ejemplo 1. Se obtiene la sal sódica del éster del ácido 3,4'-dimetoxi-6-hidroxi-flavan-6-sulfúrico; punto de fusión 150-153° (descomposición; metanol/éter).

10. EJEMPLO 3.

15. Una solución de 3,9 g de 3-metil-6-hidroxi-4'-metoxi-flavano en 17 cc de piridina seca se trata con un exceso del 10% de aducto de piridina y anhídrido sulfúrico, y se agita durante la noche a temperatura ambiente. La sal piridínica bruta que permanece tras adición de 170 cc de éter, se separa, se lava con un poco de éter y se seca, disolviéndose en 30 cc de metanol absoluto, se regula a un pH de 10 con metilato sódico y se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente. Se adiciona carbón, se filtra, se concentra el filtrado a 15-20 cc y se trata con ocho veces la dosis de éter. La sal sódica del éster del ácido 3-metil-6-hidroxi-4'-metoxi-flavan-6-sulfúrico que permanece, se filtra y recristaliza en metanol; punto de fusión, 115-120° (descomposición).



322387

EJEMPLO 4.

3,7 g de 3-etil-6-hidroxi-4'-metoxi-flavanona se hacen reaccionar con 3,6 g de ácido sulfamínico, análogamente al ejemplo 1. La sal piridínica aislada y seca del éster del ácido sulfúrico se disuelve en un mol de hidróxido amónico y la sal amónica originada se extrae con n-butanol. Tras destilación del disolvente, la sal amónica del éster del ácido 3-etil-6-hidroxi-4'-metoxi-flavanon-6-sulfúrico recristaliza en metanol.

10. EJEMPLO 5.

Una solución de 3,5 g de 3-metil-4,6-dihidroxi-4'-metoxi-flavano en 20 cc de piridina se trata a 90° con 7,2 g de ácido sulfamínico y se agita durante 3 horas a esta temperatura. La elaboración según el ejemplo 1 da la sal disódica del éster del ácido 3-metil-4,6-dihidroxi-4'-metoxi-flavan-4,6-bis-sulfúrico; punto de fusión 175-180° (descomposición).

EJEMPLO 6.

20. A una solución de 10 cc de oxiclорuro de fósforo <sup>cianan</sup> en 100 cc de piridina se <sup>adiv</sup> a 0° en el término de 10 minutos, la solución de 2,8 g de 3-metil-6-hidroxi-4'-metoxi-flavano en 50 cc de piridina absoluta. Tras 15 horas de reposo, se agita la adición en una mezcla de 1,5 litros de

322387



hielo y 150 cc de ácido clorhídrico concentrado, se calienta durante una hora sobre baño de vapor, se enfría y se extrae con acetato etílico. El extracto se lava con ácido clorhídrico 1-n y se seca sobre sulfato sódico. Tras el concentrado, cristaliza el éster del ácido 3-metil-6-hidroxi-4'-metoxi-flavan-6-fosfórico. Punto de fusión 178-181°.

5. Mediante neutralización cautelosa de la solución acuosa con solución de carbonato potásico y a continuación secado por congelación se obtiene la sal dipotásica.

10.  EJEMPLO 7.

Una solución de 2 g de 3,4'-dimetoxi-6-hidroxi--flavano en 20 cc de piridina absoluta se tratan, a -25° con 10 cc de una solución de cloruro del éster dibencílico del ácido fosfórico en éter absoluto, se agita durante una hora a -25° y se deja reposar durante la noche a -5°. La mezcla reaccional se introduce agitando en agua helada, se acila con ácido clorhídrico a un pH de 4, se extrae con éter y se seca sobre sulfato sódico. El residuo obtenido de la solución de éter se disuelve en 100 cc de metanol. Tras adición de 180 g de paladio-carbono se hace pasar, durante unos 8 minutos, hidrógeno; se filtra el catalizador y evapora. Se obtiene el éster del ácido 3,4'-dimetoxi-6-hidroxi-flavan-6-fosfórico, con punto de fusión 158-160° (metanol).

15.

20.



EJEMPLO 8.

En 50 cc de piridina seca se disuelven 11,3 g de éster monobencílico del ácido fosfórico y se adicionan 6,3 g de cloruro de dimetilformamida recién preparado, así como 1,35 g de 3-metil-6-hidroxi-4'-metoxi-flavano. La mezcla se agita durante 2 horas, se deja reposar durante la noche luego se introduce agitando en agua helada, se acila con ácido clorhídrico a un pH de 4 y se extrae con éter. El residuo obtenido de la solución de éter se hidrogena como en el ejemplo 7 en paladio-carbono para llegar al éster del ácido 3-metil-6-hidroxi-4'-metoxi-flavan-6-fosfórico; punto de fusión 178-181° (acetato etílico).

EJEMPLO 9.

2 cc de ácido fosfórico se hacen exentos de agua mediante calentamiento en vacío a 150°, se enfría luego a -20° junto con 17 cc de acetonitrilo y 5 cc de trietilamina, se trata con 3,6 cc de éster etílico del ácido clorofórmico en 4 cc de acetonitrilo y se agita durante 15 minutos. Después de esto se adiciona, bajo agitación, una solución de 2,5 g de 6-hidroxi-4'-metoxi-flavano en 12 cc de acetonitrilo, y a continuación 4,8 cc de trietilamina. Tras finalizar el desarrollo de gas se hierva, bajo agitación, durante 1 hora.

322307<sup>28</sup>



Tras la elaboración análoga al ejemplo 7, se obtiene el éster del ácido 6-hidroxi-4'-metoxi-flavan-6-fosfórico; punto de fusión 156-158° (acetato de etilo).

EJEMPLO 10.

5. Una solución etérea de ácido monoclorofosfórico, obtenida mediante acción de 9,4 g de oxiclорuro de fósforo sobre 10,2 g de ácido fosfórico al 85%, se adiciona a una solución de 3-hidroxi-4'-metoxi-flavanona en 20 cc de piridina absoluta. Tras 15 horas de reposo, se elabora como en el ejemplo 7. Se obtiene el éster del ácido 6-hidroxi-4'-metoxi-flavanon-6-fosfórico. Punto de fusión: 128-130° (metanol).

EJEMPLO 11.

15. 3,56 g de 3-metil-6-hidroxi-4'-metoxi-flavano se disuelven en 400 cc de piridina seca, se tratan con 0,02 moles de fosfato cianoetilico y 16,5 g de carbodiimida N,N'-diciclohexilica y se deja reposar, durante 24 horas, a temperatura ambiente. Tras adición de 50 cc de agua se conserva la mezcla durante 2 horas a 0°, luego se evapora en vacío. El residuo se suspende en metanol al 50%, se trata durante 1 hora a temperatura ambiente con 80 cc de lejía de sosa al 5%, luego se regula a un pH de 4 con ácido clorhídrico diluido y la diciclohexilurea que permanece se filtra. El

322387



5. filtrado se extrae con acetato etílico, el extracto se lava con ácido clorhídrico 1-n y se seca sobre sulfato sódico. Tras el concentrado, se obtiene el éster del ácido 3-metil-6-hidroxil-4'-metoxi-flavono-5-fosfórico; punto de fusión, 178-181°.

EJEMPLO 12.

10. Una mezcla de 0,54 g de 4-hidroxil-6-metoxi-4'-amino-flavano (obtenido mediante hidrogenación catalítica de 6-metoxi-4'-nitro-flavanona), 0,196 g de ácido ortofosfórico cristalizado y 0,4 g de dietilamina se tratan, durante algunos minutos, con 2 cc de tricloroacetoniitrilo y a continuación se calienta durante 4 horas a 75°. Se enfría, se elimina en vacío el tricloroacetoniitrilo excedente, se adiciona agua y éter, se separa y la capa acuosa se trata  
15. con ciclohexilamina. Tras el concentrado se obtiene la sal mono-ciclohexilamónica del éster del ácido 4-hidroxil-6-metoxi-4'-amino-flavano-4-fosfórico. Mediante adición de la dosis calculada de solución de hidróxido sódico para llegar a una solución acuosa de la sal, extracción con éter  
20. y evaporación de la fase acuosa, puede prepararse la sal monosódica correspondiente.

EJEMPLO 13.

Análogamente al ejemplo 1, se preparan de los



hidroxiflavanoídes correspondientes, las sales sódicas (o bien sales disódicas) de los siguientes ésteres de ácido 3-sulfúrico, o bien 6-sulfúrico (o bien éster del ácido 4,6-disulfúrico):

5. éster del ácido 6-hidroxi-4'-metoxi-flavanon-6-sulfúrico,  
éster del ácido 6-hidroxi-4'-isobutoxi-flavanon-6-sulfúrico,  
éster del ácido 6-hidroxi-4'-(2'-dimetilaminoetoxi)-flavanon-6-sulfúrico,  
éster del ácido 6-hidroxi-4'-dinetilamino-flavanon-6-sulfúrico,
10. éster del ácido 6-hidroxi-4'-benciloxi-flavanon-6-sulfúrico,  
éster del ácido 3-n-hexil-6-hidroxi-4'-acetamido-flavanon-6-sulfúrico,  
éster del ácido 3,4'-dinetoxi-6-hidroxi-flavanon-6-sulfúrico,
15. éster del ácido 3-etoxi-6-hidroxi-4'-metoxi-flavanon-6-sulfúrico,  
éster del ácido 3-isohexiloxi-6-hidroxi-4'-di-n-butilamino-flavanon-6-sulfúrico,  
éster del ácido 6-hidroxi-3',4'-metilendioxi-flavanon-6-sulfúrico,
20. éster del ácido 6-hidroxi-3',4'-metilendioxi-flavanon-6-sulfúrico,



éster del ácido 6-hidroxi-3',4'-etilendioxi-flavanon-6--  
-sulfúrico,

éster del ácido 6-hidroxi-3',4'-propilendioxi-flavanon--  
-6-sulfúrico,

éster del ácido 3-metoxi-6-hidroxi-3',4'-metilendioxi--  
-flavanon-6-sulfúrico,

éster del ácido 3-etoxi-6-hidroxi-3',4'-metilendioxi--  
-flavanon-6-sulfúrico,

éster del ácido 3-bromo-6-hidroxi-4'-(3-morfolinopropoxi)  
-flavanon-6-sulfúrico,

éster del ácido 3-etil-6-hidroxi-4'-metoxi-flavan-6--  
-sulfúrico,

éster del ácido 3-etoxi-6-hidroxi-4'-metoxi-flavan-6--  
sulfúrico,

éster del ácido 6-hidroxi-3',4'-metilendioxi-flavan-6--  
-sulfúrico,

éster del ácido 3-etil-6-hidroxi-3',4'-metilendioxi-flavan--  
-6-sulfúrico,

éster del ácido 3-metoxi-6-hidroxi-3',4'-metilendioxi--  
-flavan-6-sulfúrico,

322387<sup>28</sup>



- éster del ácido 3-etoxi-6-hidroxi-3',4'-metilendioxi-flavan-  
-6-sulfúrico,
- éster del ácido 3-metil-6-hidroxi-4'-metoxi-flavan-6--  
-sulfúrico,
5. éster del ácido 4-hidroxi-6-deciloxi-4'-isoamiloxi-flavan--  
-4-sulfúrico,
- éster del ácido 6-acetoxi-4'-nitro-flavonol-3-sulfúrico,
- éster del ácido 4,6-dihidroxi-4'-metoxi-flavan-4,6-bis--  
-sulfúrico,
10. éster del ácido 3-etil-4,6-dihidroxi-4'-metoxi-flavan--  
-4,6-bis-sulfúrico,
- éster del ácido 3,4'-dimetoxi-4,6-dihidroxi-flavan-4,6--  
-bis-sulfúrico,
- éster del ácido 3-etoxi-4,6-dihidroxi-4'-metoxi-flavan--  
-4,6-bis-sulfúrico,
15. éster del ácido 4,6-dihidroxi-3',4'-metilendioxi-flavan--  
-4,6-bis-sulfúrico,
- éster del ácido 3-metil-4,6-dihidroxi-3',4'-metilendioxi--  
-flavan-4,6-bis-sulfúrico,
- éster del ácido 3-etil-4,6-dihidroxi-3',4'-metilendioxi--  
-flavan-4,6-bis-sulfúrico,
- 20.

322387



- éster del ácido 3-metoxi-4,6-dihidroxi-3',4'-metilendioxi-  
flavan-4,6-bis-sulfúrico,
- éster del ácido 3-metoxi-4,6-dihidroxi-3',4'-metilendioxi-  
flavan-4,6-bis-sulfúrico,
5. éster del ácido 3-etoxi-4,6-dihidroxi-3',4'-metilendioxi-  
flavan-4,6-bis-sulfúrico.

EJEMPLO 14.

10. Análogamente al ejemplo 6, se obtienen de los  
hidroxiflavanoídes correspondientes, los siguientes ésteres  
de ácido 6-fosfórico (o bien éster del ácido 4,6-difosfóri-  
co):

- éster del ácido 3-etil-6-hidroxi-4'-metoxi-flavanon-6-  
fosfórico,
15. éster del ácido 3,4'-dimetoxi-6-hidroxi-flavanon-6-  
fosfórico,
- éster del ácido 3-etoxi-6-hidroxi-4'-metoxi-flavanon-6-  
fosfórico,
- éster del ácido 6-hidroxi-3',4'-metilendioxi-flavanon-6-  
fosfórico,
20. éster del ácido 3-metil-6-hidroxi-3',4'-metilendioxi-  
flavanon-6-fosfórico,



- éster del ácido 3-etil-6-hidroxi-3',4'-metilendioxi--  
--flavanon-6-fosfórico,
- éster del ácido 3-metoxi-6-hidroxi-3',4'-metilendioxi--  
--flavanon-6-fosfórico,
- 5. éster del ácido 3-etoxi-6-hidroxi-3',4'-metilendioxi--  
--flavanon-6-fosfórico,
- éster del ácido 3-etil-6-hidroxi-4'-metoxi-flavan-6--  
--fosfórico,
- 10. éster del ácido 3-etoxi-6-hidroxi-4'-metoxi-flavan-6--  
--fosfórico,
- éster del ácido 3-hidroxi-3',4'-metilendioxi-flavan-6--  
--fosfórico,
- 15. éster del ácido 3-metil-6-hidroxi-3',4'-metilendioxi-flavan--  
--6-fosfórico,
- éster del ácido 3-etil-6-hidroxi-3',4'-metilendioxi-flavan--  
--6-fosfórico,
- éster del ácido 3-metoxi-6-hidroxi-3',4'-metilendioxi-flavan--  
--6-fosfórico,
- 20. éster del ácido 3-etoxi-6-hidroxi-3',4'-metilendioxi-flavan--  
--6-fosfórico,
- éster del ácido 3-metil-6-hidroxi-4'-metoxi-flavan-6--  
--fosfórico.



322387

- éster del ácido 4,6-dihidroxi-4'-metoxi-flavan-4,6-bis-  
-fosfórico,
- éster del ácido 3-metil-4,6-dihidroxi-4'-metoxi-flavan-4,6-  
-bis-fosfórico,
5. éster del ácido 3-etil-4,6-dihidroxi-4'-metoxi-flavan-4,6-  
-bis-fosfórico,
- éster del ácido 3,4'-dimetoxi-4,6-dihidro-flavan-4,6-bis-  
-fosfórico,
- éster del ácido 3-etoxi-4,6-dihidroxi-4'-metoxi-flavan-4,6-  
-bis-fosfórico,
10. éster del ácido 4,6-dihidroxi-3',4'-metilendioxi-flavan-4,6-  
-bis-fosfórico,
- éster del ácido 3-metil-4,6-dihidroxi-3',4'-metilendioxi-  
-flavan-4,6-bis-fosfórico,
15. éster del ácido 3-etil-4,6-dihidroxi-3',4'-metilendioxi-  
-flavan-4,6-bis-fosfórico,
- éster del ácido 3-metoxi-4,6-dihidroxi-3',4'-metilendioxi-  
-flavan-4,6-bis-fosfórico,
- éster del ácido 3-etoxi-4,6-dihidroxi-3',4'-metilendioxi-  
-flavan-4,6-bis-fosfórico.
- 20.

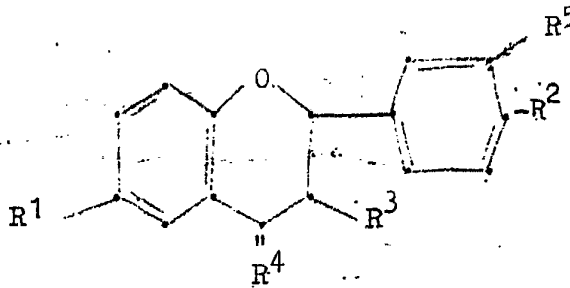


322387

NOTA

Descrito el objeto de la invencion, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad alemana número M 63 973 IVb/12. del 29 de enero de 1965:

- 1. Procedimiento para la preparación de derivados de flavanoide solubles en agua, caracterizado porque un hidroxiflavanoide de la fórmula I



- 15. donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden ser iguales o diferente y significan OH, alcoxi con 1 a 10 átomos de carbono eventualmente substituído, aciloxi con 1 a 6 átomos de carbono, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub> alquilado con 1 a 3 átomos de carbono en total o acilamino con 2 a 6



322387<sup>28 EN</sup>

átomos de carbono,

R<sup>3</sup> significa H, OH, alkilo o alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, NH<sub>2</sub> o Hal,

R<sup>4</sup> significa O o H, OH o H,H o bien H, NH<sub>2</sub>,

5. R<sup>5</sup> significa H o R<sup>1</sup>,

Hal significa Cl, Br o J,

R<sup>2</sup> o R<sup>5</sup> significan juntos asimismo metilendioxi, etilendioxi o propilendioxi,

10. donde en posición 2,3 puede estar presente un doble enlace adicional,

y donde en los radicales R<sup>1</sup> a R<sup>5</sup> debe estar contenido, por lo menos, un grupo hidroxilo libre,

15. se esterifica con ácido sulfúrico, ácido fosfórico o un derivado de estos ácidos apropiado para la esterificación, así como se elimina, hidrolítica o hidrogenolíticamente, los grupos de bloqueo eventualmente presentes y/o porque el éster de ácido sulfúrico o bien de ácido fosfórico así obtenido se transforma, mediante tratamiento con bases, en sus sales tolerables fisiológicamente.

2. Procedimiento, según la reivindicación 1, para la preparación de ésteres de ácido sulfúrico de hidroxiflavonoides de la fórmula I, así como de sus sales tolerables



5. fisiológicamente, caracterizado porque un hidroxiflavanoide de la fórmula I se esterifica con ácido sulfúrico o un derivado de ácido sulfúrico apropiado para la esterificación y porque un éster de ácido sulfúrico así obtenido se transforma eventualmente, mediante tratamiento con bases, en una sal tolerable fisiológicamente.

10. 3. Procedimiento, según la reivindicación 1, para la preparación de ésteres de ácido fosforico de los hidroxiflavanoides de la fórmula I, caracterizado porque un hidroxiflavanoide de la fórmula I se esterifica con ácido fosforico o un derivado de ácido fosfórico apropiado para la esterificación, así como se elimina, hidrolítica o hidrogenolíticamente, los grupos de bloqueo eventualmente existentes y/o porque un éster de ácido fosfórico así obtenido se transforma, mediante tratamiento con bases, en una sal tolerable fisiológicamente.

15.

4. Procedimiento para la preparación de derivados de flavanoide solubles en agua.

20. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 31 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 28 FEB 1966

p.a. JAIME ISERN

D. P.

Firmado: LUIS REY PADILLA