

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

58137

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12 q, 24

Zgłoszono: 15.I.1966 (P 112 484)

Pierwszeństwo: 29.I.1965 Niemiecka
Republika
Federalna

MKP C 07 d

7/20

Opublikowano: 25.VIII.1969

UKD

Właściciel patentu: E. Merck Aktiengesellschaft, Darmstadt (Niemiecka
Republika Federalna)

Sposób wytwarzania rozpuszczalnych w wodzie pochodnych hydroksyflawanoidów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania rozpuszczalnych w wodzie siarczanów lub fosforanów hydroksyflawanoidów o wzorze 1, w którym R^1 i R^2 są takie same lub różne i oznaczają grupę wodorotlenową, ewentualnie podstawioną resztę alkoksylową o 1—10 atomach węgla, resztę acyloksylową o 1—6 atomach węgla, grupę NO_2 lub NH_2 , alkilowaną grupę NH_2 o 1—8 atomach węgla albo grupę acyloaminową o 2—6 atomach węgla, R^3 oznacza atom wodoru, grupę wodorotlenową, rodnik alkilowy lub alkoksylowy o 1—6 atomach węgla, grupę NH_2 lub Hal , przy czym Hal oznacza atom chloru, bromu lub jodu, R^4 oznacza atom tlenu lub H i OH albo H i H lub H i NH_2 , R^5 oznacza atom wodoru lub ma znaczenie podane dla podstawnika R^1 , a R^2 i R^5 razem oznaczają także grupę metylenodwuhydroksylową, etylenodwuhydroksylową lub propylenodwuhydroksylową, przy czym w pozycji 2, 3 może występować dodatkowe podwójne wiązanie, a w resztach R^1 , R^2 , R^3 , R^4 i R^5 powinna znajdować się co najmniej jedna wolna grupa wodorotlenowa. W zakres wynalazku wchodzi również sposób wytwarzania soli związków o wzorze 1, a przede wszystkim soli metali alkalicznych, metali ziem alkalicznych i soli amonowych. Jak wykazały badania przeprowadzone na szczurach i kogutkach, związki te posiadają cenne właściwości farmakologiczne, a mianowicie, podobnie jak związki, z których się wywodzą i które zawierają wolną grupę wodorotlenową, wykazują

2

działanie obniżające poziom cholesterolu, a także, zależnie od rodzaju podstawników, wykazują działanie estrogenne, pobudzają czynności jajników, działają przeciwskurczowo i/lub wzmagają czynności serca. Prócz tego związki te są rozpuszczalne w wodzie, toteż są lepiej przyswajane przez organizm i ich wodne roztwory nadają się do bezpośrednich wstrzykiwań.

Sposobem według wynalazku, hydroksyflawanoid o wzorze 1, w którym wszystkie podstawniki mają wyżej podane znaczenie, estryfikuje się kwasem fosforowym, kwasem siarkowym lub pochodną tych kwasów, nadającą się do estryfikacji. Jako pochodne tych kwasów stosuje się takie, w których jedna lub dwie grupy wodorotlenowe są zablokowane, po czym z otrzymanych w ten sposób estrów usuwa się grupy chroniące na drodze hydrolitycznej lub hydrogenolitycznej. W przypadku, gdy związek o wzorze 1 oprócz grup wodorotlenowych posiada dalsze reaktywne grupy, które mogłyby reagować ze środkiem estryfikującym, ewentualnie blokuje się je grupami chroniącymi, które po zakończeniu estryfikacji usuwa się przez hydrolizę lub hydrogenolizę. Otrzymane estry kwasu siarkowego lub kwasu fosforowego i hydroksyflawanoidów o wzorze 1 traktuje się ewentualnie zasadami, w celu przeprowadzenia ich w fizjologicznie dopuszczalne sole.

Grupa lub grupy wodorotlenowe w hydroksyflawanoidach poddawanych estryfikacji mogą być

charakteru fenolowego, na przykład w pozycji 6, 3' i/lub 4', ale mogą być także grupami wodorotlenowymi alkoholi, na przykład w pozycji 3 lub 4, jak również grupami wodorotlenowymi w pozycji 3 flawanoli, na przykład gdy we wzorze 1 R^4 oznacza atom tlenu i w pozycji 2, 3 jest podwójne wiązanie.

Jako grupy alkoksylowe w resztach R^1 , R^2 i/lub R^5 wchodzi w rachubę na przykład następujące grupy: metoksylowa, etoksylowa, propoksylowa, izopropoksylowa, butoksylowa, izobutoksylowa, II-rzęd. butoksylowa, III-rzęd. butoksylowa, amyloksylowa, izoamyloksylowa, heksyloksylowa, izoheksyloksylowa, heptyloksylowa, oktyloksylowa, nonyloksylowa, decyloksylowa, a także alliloksylowa, benzyloksylowa, cyklopentyloksylowa, cykloheksyloksylowa oraz wyżej wymienione grupy z dodatkowymi podstawnikami zasadowymi, kwasnymi lub obojętnymi, przy czym jako te podstawniki wchodzi w grę przede wszystkim następujące grupy: aminowa, alkiloaminowa, taka jak dwumetyloaminowa, dwuetyloaminowa, pirolidynowa, piperidynowa lub morfolinowa; karboksylowa; karbalkoksylowa, taka jak karbometoksylowa lub karboetoksylowa; cyjanowa; karboksyamidowa; dwualkilkarboksyamidowa, taka jak dwumetylo- lub dwuetylokarboksyamidowa. W grę wchodzi również grupy takie, jak 2-dwumetyloaminoetoksylowa, 2-dwumetyloaminoetoksylowa, 2-pirolidynoetoksylowa, 2-pirolidynoetoksylowa, 2-morfolinoetoksylowa, 3-dwumetyloaminopropoksylowa, 3-dwumetyloaminopropoksylowa, karboksymetoksylowa, karbalkoksymetoksylowa, taka jak karbometoksymetoksylowa, karboetoksymetoksylowa, karbopropoksymetoksylowa, 2-karboksyetoksylowa, 3-karboksypropoksylowa, 4-karboksybutoksylowa, cyjanometoksylowa, 2-cyanoetoksylowa, karboksyamidometoksylowa, jedno- lub dwu-alkilkarboksyamidometoksylowa, zawierająca łącznie 2—7 atomów węgla, taka jak dwumetylokarboksyamidometoksylowa, dwuetylokarboksyamidometoksylowa, piperidynokarbonylometoksylowa, morfolinokarbonylometoksylowa, (2-hydroksyetyloamino)-karbonylometoksylowa, 2-karboksyamidoetoksylowa i 2-(dwumetylokarboksyamido)-etoksylowa. W wymienionych grupach mogą także występować dodatkowe wiązania podwójne.

W przypadku, gdy R^1 , R^2 i/lub R^5 oznaczają grupy acyloksylowe lub acyloamidowe, wówczas jako reszty acylowe wchodzi w grę te, które pochodzą od kwasów karboksylowych zawierających do 6 atomów węgla, a przede wszystkim reszta formylowa, acetylowa, propionylowa, butyrylowa, izobutyrylowa, walerylowa, izowalerylowa, kaprylowa i izokaprylowa. Jeżeli R^1 , R^2 i/lub R^5 oznaczają grupy aminowe, to mogą być one jedno- lub dwualkilowane, przy czym reszty alkilowe w grupie aminowej mogą zawierać łącznie do 8 atomów węgla; przede wszystkim mogą występować grupy metylo-, etylo-, n-propylo-, izopropylo-, n-butylo-, izobutylo-, amylo-, heksylo-, dwumetylo-, dwuetylo-, dwu-n-propylo-, dwuazopropylo-, dwu-n-butylo- i/lub dwuizobutylo-aminowe. Reszty alkilowe mogą także razem z atomem azotu tworzyć pierścień heterocykliczny, na przykład pierścień piperidynowy.

Jako grupy alkilowe w reszcie R^3 wchodzi w rachubę przede wszystkim następujące grupy: metylowa, etylowa, n-propylowa, izopropylowa, n-butylova, II-rzęd.-butylowa, izobutylova, III-rzęd.-butylowa, n-amylova, izoamylova, n-heksylova i izoheksylova, a jako grupy alkoksylowe — rodniki takie jak metoksylowy, etoksylowy, n-propoksylowy, izopropoksylowy, n-butoksylowy, II-rzęd.-butoksylowy, izobutoksylowy, III-rzęd.-butoksylowy, n-amyloksylowy, izoamyloksylowy, n-heksyloksylowy i izoheksyloksylowy.

Reszta R^1 oznacza zwłaszcza grupę o wzorze $R^7 - CO - CHR^6 - O -$, w którym R^6 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, taki jak metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy, n-butylovy, izobutylovy, II-rzęd.-butylowy, III-rzęd.-butylowy, n-amylovy lub izoamylovy, a R^7 oznacza grupę OH, niższą grupę alkoksylową, taką jak grupa metoksylowa, etoksylowa, n-propoksylowa, izopropoksylowa, n-butoksylowa, izobutoksylowa, II-rzęd.-butoksylowa, n-amyloksylowa, izoamyloksylowa, n-heksyloksylowa, grupę aminową lub alkilowaną grupę aminową, taką jak metylo-, etylo-, n-propylo-, izopropylo-, n-butylo-, izobutylo-, amylo-, heksylo-, heptylo-, dwumetylo-, metyloetylo-, dwuetylo-, dwu-n-propylo-, dwuizopropylaminowa, 2-hydroksyetyloaminowa, pirolidynowa, piperidynowa lub morfolinowa.

Substancje wyjściowe o wzorze 1 można wytwarzać sposobem podanym w belgijskim opisie patentowym nr 652404.

Oprócz wolnego kwasu siarkowego i fosforowego do estryfikacji hydroksyflawanoidów o wzorze 1 stosuje się także odpowiednie pochodne kwasowe, przede wszystkim kwas sulfaminowy, kwas chlorosulfonowy, trójtlenek siarki lub ich związki addycyjne z dioksanem, pirydyną, dwumetyloaniliną, dwuetyloaniliną lub innymi trzyczłonowymi zasadami; kwasy polifosforowe, pięciotlenek fosforu, tlenochlorek fosforu, kwas jednoclorofosforowy (mieszanina z kwasu ortofosforowego i tlenochloru fosforu), fosforan jednobenzylowy, chlorek estru dwubenzylowego kwasu fosforowego, fosforan jedno-(2-cyanoetylowy), chlorek kwasu dwumorfolinofosforowego.

Reakcje hydroksyflawanoidu o wzorze 1 z pochodną kwasu siarkowego lub fosforowego prowadzi się zazwyczaj w obecności dodatkowego rozpuszczalnika. Jeżeli podczas reakcji odszczybia się wolny kwas, na przykład chlorowódór, wówczas jako rozpuszczalniki stosuje się przede wszystkim organiczne zasady, takie jak pirydyna, trójetylamina, chinolina, dwumetyloanilina, dwuetyloanilina. W innym przypadku stosuje się obojętne organiczne rozpuszczalniki, takie jak na przykład eter, eter izopropylowy, czterowodorofuran, dioksan, chloroform, chlorek metylenu, tróchloroetylen, dwumetyloformamid, sulfotlenek metylu, benzen, toluen, ksilen, tetralina, acetonitryl. Można również stosować mieszaniny powyższych zasad i/lub rozpuszczalników. Reakcja estryfikacji może także przebiegać przy nadmiarze pochodnej kwasu siarkowego lub fosforowego. Temperatura reakcji wynosi -80 — 200°C , najkorzystniej -10 — 100°C . W zależności od zastosowanego reagentu i utrzymywa-

nej temperatury, reakcja przebiega w czasie od 5 minut do około 100 godzin.

Obecne ewentualnie w produkcie końcowym grupy chroniące można usuwać na drodze hydrolitycznej lub hydrogenolitycznej. Hydrolityczne usuwanie grup chroniących odbywa się przeważnie na drodze obróbki kwasami lub zasadami. Należy przy tym tak postępować, aby nie rozszcześcić powstałego wiązania w estrze kwasu siarkowego lub fosforowego. Wiązania te, a szczególnie wiązania w estrze kwasu siarkowego, dają się łatwo rozszczepiać na przykład za pomocą kwasów nieorganicznych, zwłaszcza w podwyższonej temperaturze. Jedynie podczas ostrożnie prowadzonej hydrolizy rozcieńczonymi kwasami nieorganicznymi, korzystnie kwasem solnym lub siarkowym, w temperaturze pokojowej udaje się uwolnić grupę aminową zabezpieczoną w postaci zasady Schiffa, bez jednoczesnego naruszenia wiązania w estrze kwasu siarkowego. Tak więc chronione grupy wodorotlenowe można uwolnić przez alkaliczną lub ostrożnie prowadzoną kwasową hydrolizę. Te grupy wodorotlenowe mogą pochodzić ze składnika flawanoidowego, korzystnie zwłaszcza jednak od stosowanego do estryfikacji kwasu siarkowego lub fosforowego z reakcji estryfikowania.

Jeżeli na przykład estryfikuje się fosforanem jedno-(2-cyanoetylowym), chlorkiem kwasu dwufenylofosforowego lub chlorkiem kwasu dwumorfolinofosforowego, to otrzymane dwu- lub trójfosforany lub dwuamidy kwasu fosforowego rozszczepia się każdorazowo odpowiednimi reagentami, jak na przykład roztworami wodorotlenków metali alkalicznych lub roztworem wodorotlenku amonowego, zasadowymi lub kwaśnymi wymiennicami jonowymi, częściowo na pożądany fosforan flawanoidu. Te odpowiednie reagenty znane są z literatury.

Hydrogenolityczne odszczepienie grup chroniących, korzystnie grup benzylowych w estrach kwasu fosforowego, następuje na przykład przez katalityczne uwodornianie. Należy przy tym zwrócić uwagę, aby jednocześnie nie uwodornić innych grup, które mogą ulec uwodornieniu lub pierścieni aromatycznych zawartych w cząsteczce. Dlatego korzystnie prowadzi się proces w warunkach łagodnych, stosuje małą ilość katalizatora palladowego, na przykład palladu osadzonego na węglu lub na węglenie wapniowym albo na węglenie strontowym, a uwodornianie prowadzi się w temperaturze pokojowej i pod normalnym ciśnieniem, przerywając proces z chwilą wchłonięcia obliczonej ilości wodoru.

Otrzymane estry kwasu siarkowego lub fosforowego przez potraktowanie zasadą przeprowadza się w odpowiadające im, fizjologicznie dopuszczalne sole. Reakcja ta przebiega zazwyczaj na zimno, przy czym jako rozpuszczalnik stosuje się korzystnie wodę, niskocząsteczkowe alkohole, takie jak metanol lub etanol, mieszaninę wody z niskocząsteczkowymi alkoholami lub organiczne zasady wprowadzone w celu utworzenia soli. Jako zasady, przede wszystkim stosuje się wodorotlenki, węglany lub alkoholany metali alkalicznych i metali ziem rzadkich, a także odpowiednie związki amono-

nowe, przede wszystkim wodorotlenek sodowy, potasowy, wapniowy lub magnezowy, węglan sodowy, potasowy, wapniowy lub magnezowy, kwaśny węglan sodowy, potasowy, wapniowy lub magnezowy, metanolan, etanolan, izopropanolan lub III-rzęd. butanolan magnezowy, a także wodorotlenek amonowy, węglan lub kwaśny węglan amonowy, jak również podstawione wodorotlenki, węglany lub kwaśne węglany amonowe oraz zasady organiczne, takie jak pirydyna.

Sposobem według wynalazku korzystnie wytwarza się siarczany lub fosforany albo fizjologicznie dopuszczalne sole hydroksyflawanoidów o wzorach 2, 3 i 4, zawierających co najmniej jedną wolną grupę wodorotlenową, przy czym we wzorze 2 podstawniki R^2 , R^3 , R^4 i R^5 mają wyżej podane znaczenie, R^6 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—5 atomach węgla, a R^7 oznacza grupę OH, grupę alkoksylową o 1—6 atomach węgla, grupę aminową, alkilowaną grupę aminową o 1—8 atomach węgla, grupę 2-hydroksyetyloaminową, pirolidynową, piperidynową lub morfolinową, przy czym w pozycji 2, 3 może występować dodatkowe wiązanie podwójne, zaś reszta o wzorze R^7COCHR^8 zawiera łącznie nie więcej niż 10 atomów węgla, we wzorze 3 R^4 ma wyżej podane znaczenie, R^8 oznacza OH, grupę alkoksylową o 1—5 atomach węgla lub wyżej omówioną resztę o wzorze R^7COCHR^9O , R^9 oznacza OH, grupę alkoksylową o 1—5 atomach węgla lub grupę benzyloksylową, R^{10} oznacza atom wodoru, grupę OH lub rodnik alkilowy albo alkoksylowy o 1—4 atomach węgla, R^{11} oznacza atom wodoru lub grupę metoksylową, przy czym R^9 i R^{11} oznaczają razem także grupę metylenodwuoksylową zaś w pozycji 2, 3 może występować dodatkowe wiązanie podwójne, a we wzorze 4, R^{12} oznacza grupę HO lub CH_3O , R^{13} oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy lub alkoksylowy o 1—4 atomach węgla, R^{14} oznacza atom tlenu lub H i OH albo H i H, a R^{15} oznacza atom wodoru, grupę metoksylową lub razem z R^{12} oznacza grupę metylenodwuoksylową.

Te nowe związki stosuje się w mieszaninie ze znanymi nośnikami, stosowanymi w lecznictwie ludzi lub zwierząt. Jako nośniki wchodzi w rachubę takie substancje organiczne lub nieorganiczne, które nadają się do stosowania pozajelitowego, dojelitowego lub miejscowego i nie wchodzi w reakcję z nowymi związkami, jak na przykład woda, oleje roślinne, poliglikole etylenowe, żelatyna, cukier mlekowy, skrobie, stearynian magnezowy, talk, wazelina itd. Do stosowania pozajelitowego służą zwłaszcza roztwory, korzystnie roztwory oleiste lub wodne, a także zawiesiny, emulsje lub implantacje. Do stosowania dojelitowego można używać tabletek lub drażetek, a do stosowania miejscowego — maści lub kremów, które ewentualnie są sterylizowane lub zmieszane z substancjami pomocniczymi, takimi jak środki konserwujące, utrwalające, zwilżające lub sole wpływające na ciśnienie osmotyczne lub z substancjami buforowymi.

Substancje wytworzone sposobem według wynalazku korzystnie stosuje się w dawkach wynoszących jednorazowo 1—500 mg.

Przykład I. Do 14 ml absolutnej pirydyny dodaje się mieszając w temperaturze 90°C 3,5 g 3-metylo-6-hydroksy-4'-metoksyflawanonu i 3,6 g kwasu sulfaminowego. Po 3 godzinach mieszania w temperaturze 90°C roztwór reakcyjny ochładza się, dodaje 100 ml absolutnego eteru i energicznie wytrząsa. Roztwór z nad osadu dekantuje się. Osad przemywa się małą ilością eteru, suszy w próżni, z adaje mieszaninę 45 ml 12% roztworu wodnego wodorotlenku sodowego i 30 ml pirydyny i dobrze wytrząsa. Gorącą warstwę pirydynową oddziela się i kilkakrotnie przemywa eterem. Wydzielony olej suszy się pod zmniejszonym ciśnieniem, następnie rozpuszcza w metanolu, traktuje przez krótki czas węglem aktywowanym i odparowuje. Z mieszaniny metanolu i eteru wykrystalizowuje sól sodowa 6-estru kwasu siarkowego 3-metylo-6-hydroksy-4'-metoksyflawanonu o temperaturze topnienia 145—165°C (częściowo z rozkładem).

Analogicznie z odpowiednich hydroksyflawanoidów otrzymuje się:
sól sodową 6-estru kwasu siarkowego 3-metylo-6-hydroksy-3',4'-metylenodwuoksyflawanu o temperaturze topnienia 162—168°C (z rozkładem);
sól sodową 6-estru kwasu siarkowego 6-hydroksy-4'-metoksyflawanu o temperaturze topnienia 165—168°C (rozkład);
sól dwusodową 6,4-dwuestru kwasu siarkowego 3-metylo-6,4'-dwyhydroksy-3'-metyloksyflawanonu, o temperaturze topnienia 164—173°C (rozkład);
sól sodową związku kwasu 3-metylo-4'-hydroksy-flawanono-6-hydroksyoctowego z estrem kwasu pirolidyno-4'-siarkowego, temperatura topnienia 225—227°C;
sól sodową 6-estru kwasu siarkowego 3-n-propylo-6-hydroksy-4'-metoksyflawanonu o temperaturze topnienia 150°C;
sól sodową 6-estru kwasu siarkowego 3-n-propylo-6-hydroksy - 3',4' - metylenodwuoksy - flawanonu o temperaturze topnienia 100°C;
sól sodową 6-estru kwasu siarkowego 3-n-butylo-6-hydroksy-4'-metoksy-flawanonu o temperaturze topnienia 170—175°C;
sól sodową 6-estru kwasu siarkowego 3-izobutylo-6-hydroksy-4'-metoksy-flawanonu o temperaturze topnienia 165—170°C;
sól sodową 6-estru kwasu siarkowego 3-izobutylo-6-hydroksy- 3',4' -metylenodwuoksy-flawanonu o temperaturze topnienia 110°C (w temperaturze 70°C spieka się);
sól sodową 4'-estru kwasu siarkowego 3-metylo-3'-metoksy-4'-hydroksy-flawanono-6-hydroksyacytylopirolidyny o temperaturze topnienia 130°C (rozkład);
sól sodową 6-estru kwasu siarkowego 3-metylo-6-hydroksy- 3',4'- metylenodwuoksy - flawanonu o temperaturze topnienia 160°C (rozkład);
sól sodową 6-estru kwasu siarkowego 3-n-butylo-6-hydroksy- 3',4'- metylenodwuoksy - flawanonu o temperaturze topnienia 150—155°C (rozkład).

Przykład II. Do ochłodzonego do temperatury -10°C roztworu 4 g 3,4'-dwumetoksy-6-hydroksy-flawanu w 40 ml bezwodnej pirydyny dodaje się w temperaturze -10°C roztwór 2 g kwasu chlorosulfonowego w 20 ml pirydyny. Po 5-godzinym

odstaniu w temperaturze pokojowej mieszaninę przerabia się dalej jak w przykładzie I. Otrzymuje się sól sodową 6-estru kwasu siarkowego 3,4'-dwumetoksy-6-hydroksyflawanu o temperaturze topnienia 150—153°C (rozkład; metanol/eter).

Przykład III. Do roztworu 3,9 g 3-metylo-6-hydroksy-4'-metoksyflawanu w 17 ml suchej pirydyny dodaje się z 10% nadmiarem związek addycyjny z trójtlenkiem siarki i przez noc miesza w temperaturze pokojowej. Surową sól pirydynową wytrąca się przez dodanie 170 ml eteru, oddziela się, przemywa małą ilością eteru i suszy, po czym rozpuszcza w 30 ml absolutnego metanolu, roztwór doprowadza do wartości pH=10 za pomocą metanolu sodowego i odstawia na noc w temperaturze pokojowej. Następnie dodaje się węgla aktywowanego i przesącza. Przesącz zagęszcza się do objętości 15—20 ml i z adaje 8-krotną ilością eteru. Wytrąconą sól sodową 6-estru kwasu siarkowego 3-metylo-6-hydroksy-4'-metoksy-flawanu odsącza się i przekrystalizowuje z metanolu. Temperatura topnienia 115—120°C (rozkład).

Przykład IV. Do 3,7 g 3-etylo-6-hydroksy-4'-metoksy-flawanonu dodaje się 3,6 g kwasu sulfaminowego analogicznie jak w przykładzie I. Wydzieloną i wysuszoną sól pirydynową estru kwasu siarkowego rozpuszcza się w 1 molu wodorotlenku amonowego i powstałą sól amonową ekstrahuje n-butanolem. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika, sól amonową 6-estru kwasu siarkowego 3-etylo-6-hydroksy-4'-metoksyflawanonu przekrystalizowuje się z metanolu.

Przykład V. Do roztworu 3,5 g 3-metylo-4,6-dwyhydroksy-4'-metoksy-flawanu w 28 ml pirydyny dodaje się w temperaturze 90°C 7,2 g kwasu sulfaminowego i w ciągu 3 godzin miesza w tej temperaturze. Przerabia się według przykładu I i otrzymuje dwusodową sól 4,6-estru kwasu siarkowego 3-metylo- 4,6- dwuhydroksy-4' - metoksyflawanu o temperaturze topnienia 175—180°C (rozkład).

Przykład VI. Do roztworu 10 ml tlenochloru fosforu w 100 ml pirydyny dodaje się w temperaturze 0°C w ciągu 10 minut roztwór 2,8 g 3-metylo-6-hydroksy-4'-metoksy-flawanu w 50 ml absolutnej pirydyny. Po 15 godzinach odstania mieszaninę reakcyjną miesza się z mieszaniną 1,5 litra lodu i 150 stężonego kwasu solnego, ogrzewa w ciągu 1 godziny na łaźni parowej, ochładza i ekstrahuje octanem etylu. Ekstrakt przemywa się 1 n kwasem solnym i suszy nad siarczanem sodowym. Po zagęszczeniu krystalizuje 6-ester kwasu fosforowego 3-metylo-6-hydroksy-4'-metoksy-flawanu, o temperaturze topnienia 178—181°C. Przez ostrożne zobojętnianie wodnego roztworu tego estru roztworem węglanu potasowego i następne suszenie przez wymarzanie otrzymuje się sól dwupotasową.

Przykład VII. Do roztworu 2 g 3,4'-dwumetoksy-6-hydroksy-flawanu w 20 ml absolutnej pirydyny dodaje się w temperaturze -25°C, 10 ml roztworu chlorku kwasu dwubenzylfosforowego w absolutnym eterze, w ciągu 1 godziny miesza w temperaturze -25°C i odstawia na noc w temperaturze -5°C. Mieszaninę reakcyjną miesza się z wodą lodową, zakwasza kwasem solnym do wartości pH4, ekstrahuje eterem i suszy nad siarczanem

sodowym. Pozostałość otrzymaną z roztworu eterowego rozpuszcza się w 100 ml metanolu. Po dodaniu 180 mg palladu osadzonego na węglu doprowadza się w ciągu około 8 minut wodór, odsąca katalizator i przesącz zagęszcza. Otrzymuje się 6-ester kwasu fosforowego 3,4'-dwumetoksy-6-hydroksy-flawanu o temperaturze topnienia 158—160°C (metanol).

Przykład VIII. W 50 ml bezwodnej pirydyny rozpuszcza się 11,3 g jednobenzylowego estru kwasu fosforowego i dodaje 6,3 g świeżo przygotowanego chlorku dwumetyloformamidu oraz 1,35 g 3-metylo-6-hydroksyflawanu. Mieszaninę miesza się w ciągu 2 godzin i odstawia na noc, po czym miesza z wodą lodową, zakwasza kwasem solnym do wartości pH=4 i ekstrahuje eterem. Otrzymaną pozostałość z roztworu eterowego, uwodornia się jak w przykładzie VII na palladzie osadzonym na węglu do 6-estru kwasu fosforowego 3-metylo-6-hydroksy-4'-metoksy-flawanu o temperaturze topnienia 178—181°C (octan etylu).

Przykład IX. 2 ml kwasu fosforowego odwadnia się w próżni przez ogrzanie do temperatury 150°C, po czym razem z 17 ml acetonitrylu i 5 ml trójetyloaminy oziębia do temperatury -20°C, dodaje 3,6 ml chloromrówczanu etylu w 4 ml acetonitrylu i miesza w ciągu 15 minut. Do mieszaniny reakcyjnej dodaje się mieszając roztwór 2,5 g 6-hydroksy-4'-metoksy-flawanu w 12 ml acetonitrylu, a następnie 4,8 ml trójetyloaminy. Po ustaniu wywiązywania się gazu ogrzewa się w ciągu 1 godziny do wrzenia, w trakcie mieszania. Dalsze postępowanie jest analogiczne jak w przykładzie VII i otrzymuje się 6-ester kwasu fosforowego 6-hydroksy-4'-metoksyflawanu o temperaturze topnienia 156—158°C (octan etylu).

Przykład X. Eterowy roztwór kwasu jednochlorofosforowego otrzymany przez działanie 9,4 g tlenochlorku fosforu na 10,2 g 85% kwasu fosforowego, dodaje się w temperaturze -10°C do roztworu 6-hydroksy-4'-metoksy-flawanu w 20 ml absolutnej pirydyny. Mieszaninę odstawia się na 15 godzin, po czym przerabia według przykładu VII. Otrzymuje się 6-ester kwasu fosforowego 6-hydroksy-4'-metoksy-flawanono-6-fosforowego, topniejący w temperaturze 128—130°C (metanol).

Przykład XI. 3,56 g 3-metylo-6-hydroksy-4'-metoksy-flawanu rozpuszcza się w 400 ml bezwodnej pirydyny i dodaje 0,02 mola fosforanu 2-cyjanoetylu i 16,5 g karbodwuimidu N,N'-dwucykloheksylu, po czym odstawia na 24 godziny w temperaturze pokojowej. Po dodaniu 50 ml wody, mieszaninę odstawia się na 2 dni w temperaturze 0°C, po czym odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Z pozostałości tworzy się zawiesinę w 50% metanolu, traktuje ją w temperaturze pokojowej 80 ml 50% ługu sodowego, a następnie rozcieńczonym kwasem solnym doprowadza do wartości pH=4 i wytrącony dwucykloheksylomocznik odsąca się. Przesącz ekstrahuje się octanem etylu, ekstrakt przemycia 1 n kwasem solnym i suszy nad siarczanem sodowym. Po zateżeniu otrzymuje się 6-ester kwasu fosforowego 3-metylo-6-hydroksy-4'-metoksy-flawanu, topniejący w temperaturze 178—181°C.

Przykład XII. Do mieszaniny 0,54 g 4-hydroksy-6-metoksy-4'-aminoflwanu (otrzymanego przez katalityczne uwodornienie 6-metoksy-4'-nitro-flawanonu), 0,196 g wykryszalowanego kwasu ortofosforowego i 0,4 g trójetyloaminy dodaje się po kilku minutach 2 ml tróchloroacetonitrylu, po czym ogrzewa do temperatury 75°C w ciągu 4 godzin. Następnie ochładza się, usuwa nadmiar tróchloroacetonitrylu pod zmniejszonym ciśnieniem, dodaje wodę i eter, oddziela warstwę wodną i traktuje ją cykloheksyloaminą. Po zateżeniu otrzymuje się sól jednocykloheksyloamonową 4-estru kwasu fosforowego 4-hydroksy-6-metoksy-4'-aminoflwanu. Po dodaniu obliczonej ilości roztworu wodorotlenku sodowego do wodnego roztworu tej soli, ekstrakcji eterem i odparowaniu wodnej warstwy, można otrzymać odpowiednią sól jednosodową.

Przykład XIII. Podobnie jak w przykładzie I z odpowiednich hydroksyflawanoidów otrzymuje się sole sodowe, dwusodowe następujących flawanoidów zestryfikowanych kwasem siarkowym w pozycji 3 lub 6 albo w pozycji 3 i 6:

- estru kwasu siarkowego i 6-hydroksy-4'-metoksy-flawanonu,
- estru kwasu siarkowego i 6-hydroksy-4'-izobutoksy-flawanonu,
- estru kwasu siarkowego i 6-hydroksy-4'-(2-dwumetyloaminoetoksy)-flawanonu,
- estru kwasu siarkowego i 6-hydroksy-4'-dwumetyloamino-flawanonu,
- estru kwasu siarkowego i 3-n-heksylo-6-hydroksy-4'-acetamido-flawanonu,
- estru kwasu siarkowego i 3,4'-dwumetoksy-6-hydroksy-flawanonu,
- estru kwasu siarkowego i 3-etoksy-6-hydroksy-4'-metoksy-flawanonu,
- estru kwasu siarkowego i 3-izoheksyloksy-6-hydroksy-4'-dwu-n-(butyloamino)-flawanonu,
- estru kwasu siarkowego i 6-hydroksy-3',4'-metylenodwuoksy-flawanonu,
- estru kwasu siarkowego i 6-hydroksy-3',4'-etylenodwuoksy-flawanonu,
- estru kwasu siarkowego i 6-hydroksy-3',4'-propylenodwuoksy-flawanonu,
- estru kwasu siarkowego i 3-metoksy-6-hydroksy-3',4'-metylenodwuoksy-flawanonu,
- estru kwasu siarkowego i 3-etoksy-6-hydroksy-3',4'-metylenodwuoksy-flawanonu,
- estru kwasu siarkowego i 3-bromo-hydroksy-4'-(3-morfolinopropoksy)-flawanonu,
- estru kwasu siarkowego i 3-etylo-6-hydroksy-4'-metoksy-flawanu,
- estru kwasu siarkowego i 3-etoksy-6-hydroksy-4'-metoksy-flawanu,
- estru kwasu siarkowego i 6-hydroksy-3',4'-metylenodwuoksy-flawanu,
- estru kwasu siarkowego i 3-etylo-6-hydroksy-3',4'-metylenodwuoksy-flawanu,
- estru kwasu siarkowego i 3-metoksy-6-hydroksy-3',4'-metylenodwuoksy-flawanu,
- estru kwasu siarkowego i 3-etoksy-6-hydroksy-3',4'-metylenodwuoksy-flawanu,
- estru kwasu siarkowego i 3-metylo-6-hydroksy-4'-metoksy-flawanu,

estru kwasu siarkowego i 4-hydroksy-6-decyloksy-
-4'-izoamylksy-flawanu,
estru kwasu siarkowego i 6-acetoksy-4'-nitro-fla-
wanolu,
estru kwasu siarkowego i 4,6-dwuhydroksy-4'-me-
toksy-flawanu,
estru kwasu siarkowego i 3-etylo-4,6-dwuhydroksy-
-4'-metoksy-flawanu,
estru kwasu siarkowego i 3,4'-dwumetoksy-4,6-
-dwuhydroksy-flawanu,
estru kwasu siarkowego i 3-etoksy-4,6-dwuhydro-
ksy-4'-metoksy-flawanu,
estru kwasu siarkowego i 4,6-dwuhydroksy-3',4'-
-metylenodwuoksy-flawanu,
estru kwasu siarkowego i 3-metylo-4,6-dwuhydro-
ksy-3',4'-metylenodwuoksy-flawanu,
estru kwasu siarkowego i 3-etylo-4,6-dwuhydro-
ksy-3',4'-metylenodwuoksy-flawanu,
estru kwasu siarkowego i 3-metoksy-4,6-dwuhy-
droksy-3',4'-metylenodwuoksy-flawanu,
estru kwasu siarkowego i 3-etoksy-4,6-dwuhydro-
ksy-3',4'-metylenodwuoksy-flawanu.

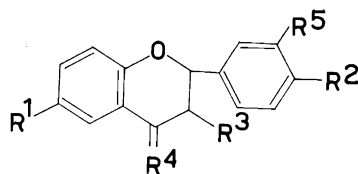
Przykład XIV. Analogicznie jak w przykła-
dzie VI, z odpowiednich hydroksyflawanoidów
otrzymuje się następujące estry hydroksyflawanoi-
dów zestryfikowane kwasem fosforowym w pozycji
6 lub w pozycji 4 i 6:

ester kwasu fosforowego i 3-etylo-6-hydroksy-4'-
-metoksy-flawanonu,
ester kwasu fosforowego i 3,4'-dwumetoksy-6-hy-
droksy-flawanonu,
ester kwasu fosforowego i 3-etoksy-6-hydroksy-4'-
-metoksy-flawanonu,
ester kwasu fosforowego i 6-hydroksy-3',4'-metyle-
nodwuoksy-flawanonu,
ester kwasu fosforowego i 3-metylo-6-hydroksy-
-3',4'-metylenodwuoksy-flawanonu,
ester kwasu fosforowego i 3-etylo-6-hydroksy-
-3',4'-metylenodwuoksy-flawanonu,
ester kwasu fosforowego i 3-metoksy-6-hydroksy-
-3',4'-metylenodwuoksy-flawanonu,
ester kwasu fosforowego i 3-etoksy-6-hydroksy-
-3',4'-metylenodwuoksy-flawanonu,
ester kwasu fosforowego i 3-etylo-6-hydroksy-4'-
-metoksyflawanu,
ester kwasu fosforowego i 3-etoksy-6-hydroksy-4'-
-metoksy-flawanu,
ester kwasu fosforowego i 6-hydroksy-3',4'-metyle-
nodwuoksy-flawanu,
ester kwasu fosforowego i 3-metylo-6-hydroksy-
-3',4'-metylenodwuoksy-flawanu,
ester kwasu fosforowego i 3-etylo-6-hydroksy-3',4'-
-metylenodwuoksy-flawanu,
ester kwasu fosforowego i 3-metoksy-6-hydroksy-
-3',4'-metylenodwuoksy-flawanu,

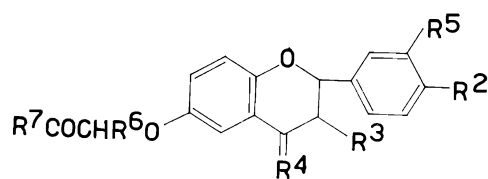
ester kwasu fosforowego i 3-etoksy-6-hydroksy-
-3',4'-metylenodwuoksy-flawanu,
ester kwasu fosforowego i 3-metylo-6-hydroksy-4'-
-metoksy-flawanu,
5 ester kwasu fosforowego i 4,6-dwuhydroksy-4'-
-metoksy-flawanu,
ester kwasu fosforowego i 3-metylo-4,6-dwuhydro-
ksy-4'-metoksy-flawanu,
ester kwasu fosforowego i 3-etylo-4,6-dwuhydro-
ksy-4'-metoksy-flawanu,
10 ester kwasu fosforowego i 3,4'-dwumetoksy-4,6-
-dwuhydro-flawanu,
ester kwasu fosforowego i 3-etoksy-4,6-dwuhydro-
ksy-4'-metoksyflawanu,
15 ester kwasu fosforowego i 4,6-dwuhydroksy-3',4'-
-metylenodwuoksy-flawanu,
ester kwasu fosforowego i 3-metylo-4,6-dwuhydro-
ksy-3',4'-metylenodwuoksy-flawanu,
ester kwasu fosforowego i 3-etylo-4,6-dwuhydro-
ksy-metylenodwuoksy-flawanu,
20 ester kwasu fosforowego i 3-metoksy-4,6-dwuhy-
droksy-3',4'-metylenodwuoksy-flawanu,
ester kwasu fosforowego i 3-etoksy-4,6-dwuhydro-
ksy-3',4'-metylenodwuoksy-flawanu.

Zastrzeżenie patentowe

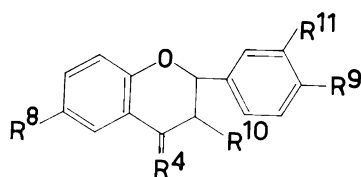
Sposób wytwarzania rozpuszczalnych w wodzie
pochodnych hydroksyflawanoidów **znamienny tym**,
30 że hydroksyflawanoid o wzorze 1, w którym R¹ i R²
mogą być takie same lub różne i oznaczają OH,
ewentualnie podstawioną resztę alkoksylową o 1—
10 atomach węgla, grupę NO₂, NH₂, alkilowaną
35 grupę aminową o łącznie 1—8 atomach węgla lub
resztę acyloaminową o 2—6 atomach węgla, R³
oznacza atom wodoru, grupę OH, rodnik alkilowy
lub alkoksylowy o 1—6 atomach węgla, grupę ami-
nową lub chlorowec, taki jak chlor, brom lub jod,
40 R⁴ oznacza atom tlenu lub H i OH albo H i H lub
H i NH₂, R⁵ oznacza atom wodoru lub ma znacze-
nie podane wyżej w odniesieniu do R¹, a R² i R⁵
razem oznaczają ewentualnie grupę metylenodwu-
oksyłową, etylenodwuoksyłową, lub propylenodwu-
45 oksyłową, przy czym w pozycji 2,2 może występo-
wać dodatkowe podwójne wiązanie, a podstawniki
R¹ do R⁵ zawierają co najmniej jedną wolną grupę
wodorotlenową, estryfikuje się kwasem siarkowym,
kwasem fosforowym lub nadającą się do estryfi-
50 kacji pochodną tych kwasów, po czym występujące
ewentualnie przy grupach wodorotlenowych grupy
chroniące usuwa się na drodze hydrolitycznej lub
hydrogenolitycznej i otrzymane estry kwasu siar-
kowego lub fosforowego przeprowadza ewentualnie
55 za pomocą zasad w sole fizjologicznie dopuszczalne.



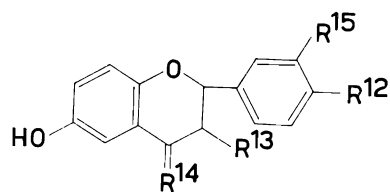
WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4