

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 746**

51 Int. Cl.:

**C07C 37/01** (2006.01)

**C07C 39/23** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.11.2012 PCT/IN2012/000783**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.06.2013 WO13080226**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.11.2012 E 12853629 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.01.2018 EP 2785673**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de compuestos de polihidroxiestilbeno por desprotección de los correspondientes éteres**

30 Prioridad:

**01.12.2011 IN 4162CH2011**

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

**16.04.2018**

73 Titular/es:

**LAURUS LABS LIMITED (100.0%)  
2nd Floor Serene Chambers Road No. 7 Banjara  
Hills  
Hyderabad 500034, IN**

72 Inventor/es:

**DORWAL, HARISH NIRANJANLAL;  
SABAPATHY, SANDIRANE;  
GORANTLA, SEETA RAMANJANEYULU y  
CHAVA, SATYANARAYANA**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 663 746 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

Procedimiento para la preparación de compuestos de polihidroxiestilbeno por desprotección de los correspondientes éteres

## Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere en general a un procedimiento para preparar compuestos de polihidroxiestilbeno por desprotección de los correspondientes éteres. La invención se refiere en particular a un procedimiento para preparar resveratrol y sus análogos, y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

## Antecedentes de la invención

- 10 Los compuestos que contienen funciones hidroxilo aromáticas tales como polihidroxiestilbenos se encuentran en diferentes plantas y tienen una gran importancia puesto que presentan excelentes propiedades terapéuticas tales como uso como antioxidantes, antiagregantes de plaquetas, antiinflamatorios o vasodilatadores, o como inhibidores de la proliferación celular.

- 15 Los polihidroxiestilbenos incluyen resveratrol ((*E*)-5-(4-hidroxiestiril)benzeno-1,3-diol), oxiresveratrol (4-[(*E*)-2-(3,5-dihidroxifenil)etenil]benzeno-1,3-diol), piceatanol (5-[(*E*)-2-(3',4'-dihidroxifenil)vinil]benzeno-1,3-diol) y gnetol (2-[(1*E*)-2-(3,5-dihidroxifenil)etenil]-1,3-benzenodiol) de fórmulas:

Resveratrol	
Oxiresveratrol	
Piceatanol	
Gnetol	

- 20 En la síntesis de los polihidroxiestilbenos, los grupos fenólicos tales como el -OH fenólico deben protegerse en forma de derivados de éter con el fin de disminuir la acidez de los hidrógenos fenólicos. Los grupos -OH fenólicos se pueden proteger mediante diferentes grupos protectores seleccionados de metilo, metileno, isopropilo, t-butilo, acilo, bencilo o tetrahidropiraniolo (THP) y similares. Una vez que el grupo fenólico está protegido como un éter, se pueden llevar a cabo reacciones en la molécula; finalmente el éter debe desprotegerse para liberar el -OH fenólico original.

Se han descrito varios métodos de desprotección en la bibliografía; sin embargo tienen una u otra desventaja.

Se han descrito varios métodos de desprotección de éteres fenólicos. Por ejemplo, los éteres de metilo fenólicos se han desprotegido para eliminar el resto metilo usando haluro de hidrógeno tal como cloruro de hidrógeno o bromuro de hidrógeno en condiciones muy ácidas; se forman productos muy coloreados en estas reacciones. Además, los compuestos fenólicos reaccionan más con los compuestos halogenados usados estableciendo así un inconveniente importante en esta ruta. En el caso de los éteres de bencilo, la desprotección se lleva a cabo por hidrogenación catalítica, que da como resultado, en el caso específico derivados de estilbena; el doble enlace carbono-carbono resulta hidrogenado.

5 La patente de EE.UU. n° 6.844.471, patente de EE.UU. n° 7.253.324 y *Tetrahedron Lett.* 32, 10, 1991, 1321-24, describen ácidos de Lewis-amina aromática para la desprotección de éteres fenólicos tales como éteres de bencilo, acilo o alquilo, en particular en la preparación de resveratrol y piceatanol. Sin embargo, las aminas aromáticas usadas son caras, muy tóxicas y difíciles de eliminar.

10 La publicación PCT n° WO 2009/043761 ("la publicación 761") describe un procedimiento para la síntesis de derivados de estilbena por desprotección de los correspondientes éteres usando cloruro de aluminio-amina terciaria alifática tal como trietilamina o tributilamina en clorobenceno.

15 Se han descrito otros ácidos de Lewis tales como tribromuro de boro/tricloruro de boro etc., en la publicación de patente de EE.UU. n° 2005/240062, *Tetrahedron Lett.*, 44, 1 (2003), 193-198 y *Tetrahedron*, 59 (2003), 3315-3321, para la desprotección de éteres fenólicos de metilo, bencilo o isopropilo. En estos ácidos de Lewis se requieren temperaturas muy bajas para llevar a cabo la reacción, lo cual a su vez es un inconveniente para llevar a cabo dichas reacciones a escala comercial mayor. Además, el tribromuro de boro/tricloruro de boro son reactivos caros que no son seguros para usar industrialmente.

20 La patente CN n° 1663939 describe un procedimiento de desmetilación de éteres de metilo fenólicos para la preparación de resveratrol usando el sistema de cloruro de aluminio-piridina a temperatura de 165°C a 170°C. El uso del disolvente piridina tóxico y la reacción a temperaturas más altas no son una selección adecuada para el procedimiento industrial a gran escala.

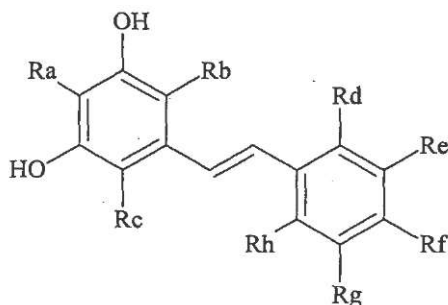
25 Por lo tanto, sigue siendo necesario un procedimiento alternativo para la preparación de polihidroxiestilbenos, en particular para el propósito de la síntesis de resveratrol y sus análogos, que sea sencilla y barata.

30 La presente invención proporciona un procedimiento para preparar polihidroxiestilbenos usando agentes de desprotección sencillos y disponibles en el comercio tales como ácidos de Lewis-aminas secundarias que están lejos de las dificultades mencionadas antes. El procedimiento de la presente invención se puede poner en práctica a escala industrial, y también se puede llevar a cabo sin sacrificar el rendimiento general.

### Compendio de la invención

La presente invención abarca un procedimiento para la preparación de polihidroxiestilbenos, en particular resveratrol y sus análogos con alto rendimiento y calidad del producto.

35 De acuerdo con una realización, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar polihidroxiestilbenos de fórmula I o sus isómeros:



Fórmula I

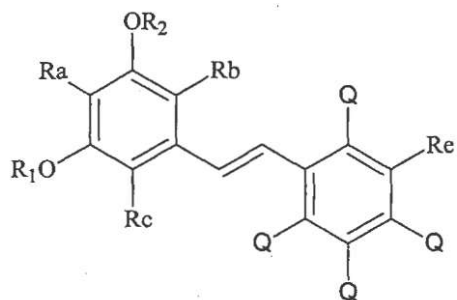
en la que:

40 Rd, Rf, Rg y Rh representan hidrógeno o un grupo OH;

Ra, Rb, Rc y Re representan independientemente un hidrógeno o un sustituyente opcionalmente sustituido seleccionado de: un halógeno; un grupo nitro; un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado; un grupo alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado; un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>; un grupo cicloalquilalquilo en el que los grupos cicloalquilo y alquilo

son como se han definido antes; un grupo arilo; o un grupo aralquilo;

que comprende: desprotección de un compuesto de fórmula II o sus isómeros:



Fórmula II

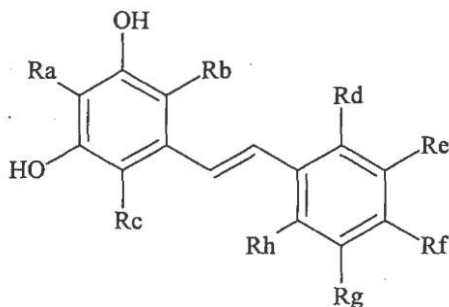
5 en la que:

Ra, Rb, Rc y Re son como se han definido antes;

Q representa hidrógeno o un grupo ORi y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y Ri representan independientemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado; un C(=O)Rj, en el que Rj representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado; o un grupo aralquilo, en donde el arilo en el grupo aralquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o halógeno;

10 en donde la desprotección se lleva a cabo usando un haluro de aluminio y una amina secundaria.

De acuerdo con una segunda realización, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar polihidroxiestilbenos de fórmula I o sus isómeros:



Fórmula I

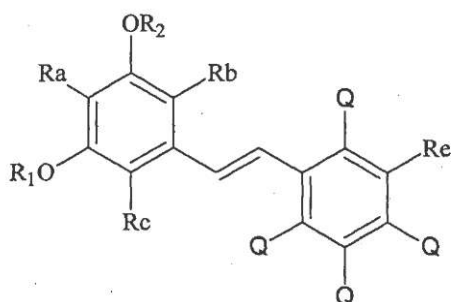
15 en la que:

Rd, Rf, Rg y Rh representan hidrógeno o un grupo OH;

Ra, Rb, Rc y Re representan independientemente un hidrógeno o un sustituyente opcionalmente sustituido seleccionado de: un halógeno; un grupo nitro; un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado; un grupo alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado; un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>; un grupo cicloalquilalquilo en el que los grupos cicloalquilo y alquilo son como se han definido antes; un grupo arilo; o un grupo aralquilo;

20

que comprende: desprotección de un compuesto de fórmula II o sus isómeros:



Fórmula II

en la que:

Ra, Rb, Rc y Re se definen como antes;

- 5 Q representa hidrógeno o un grupo ORi y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y Ri representan independientemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado; un C(=O)Rj, en el que Rj representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado; o un grupo aralquilo, en donde el arilo en el grupo aralquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o halógeno;

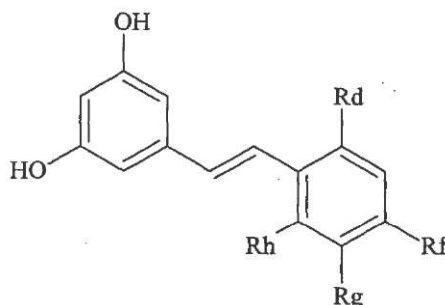
en donde la desprotección se lleva a cabo usando un haluro de aluminio y una amina secundaria;

en donde la amina secundaria tiene la siguiente fórmula:



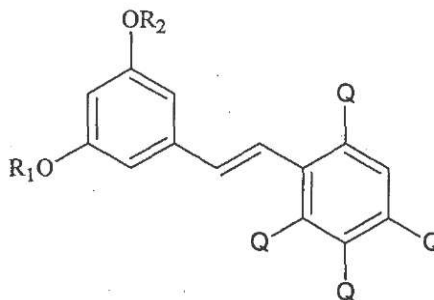
- 10 en la que R representa un grupo alquilo lineal o ramificado, un grupo alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, un grupo cicloalquilalquilo, un grupo arilo o un grupo aralquilo.

De acuerdo con una tercera realización, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar polihidroxiestilbenos de fórmula IA o sus isómeros:



Fórmula IA

- 15 en la que: Rd, Rf, Rg y Rh representan hidrógeno o un grupo OH; que comprende: desprotección de un compuesto de fórmula IIA o sus isómeros:



Fórmula IIA

en la que:

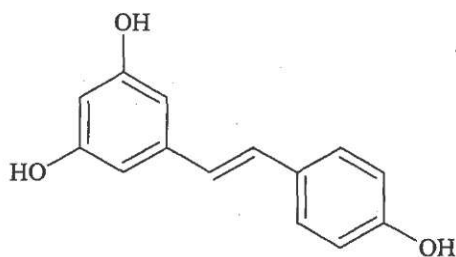
- 20 Q representa hidrógeno o un grupo ORi y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y Ri representan independientemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado; un C(=O)Rj, en el que Rj representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado; o un grupo aralquilo, en donde el arilo en el grupo aralquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o halógeno;

en donde la desprotección se lleva a cabo usando un haluro de aluminio y una amina secundaria de fórmula

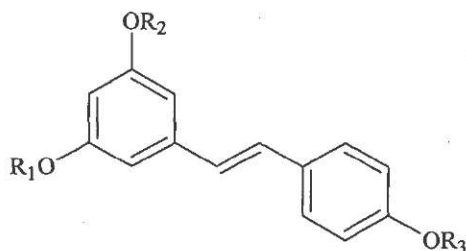


- 25 en la que R representa un grupo alquilo lineal o ramificado, un grupo alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, un grupo cicloalquilalquilo, un grupo arilo o un grupo aralquilo.

De acuerdo con una cuarta realización, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar resveratrol o sus isómeros:



que comprende: desprotección de un compuesto éter de resveratrol o sus isómeros:



en el que:

- 5  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  representan independientemente un grupo alquilo  $C_1$ - $C_4$  lineal o ramificado; un  $C(=O)R_j$ , en el que  $R_j$  representa un grupo alquilo  $C_1$ - $C_4$  lineal o ramificado; o un grupo aralquilo, en donde el arilo en el grupo aralquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcoxi  $C_1$ - $C_4$  o halógeno;

en donde la desprotección se lleva a cabo usando un haluro de aluminio y una amina secundaria de fórmula

$(R)_2NH$ ,

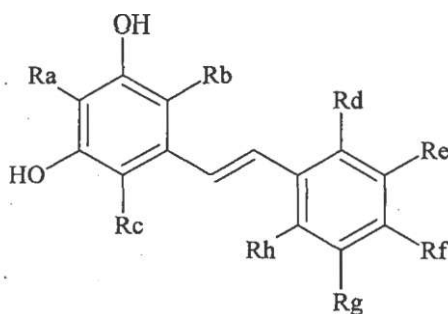
- 10 en la que  $R$  representa un grupo alquilo lineal o ramificado, un grupo alqueno  $C_2$ - $C_6$  lineal o ramificado, un alcohol  $C_1$ - $C_6$ , un grupo cicloalquilo  $C_3$ - $C_{10}$ , un grupo cicloalquilalquilo, un grupo arilo o un grupo aralquilo.

#### Descripción detallada de la invención

La presente invención abarca un procedimiento para preparar polihidroxiestilbenos por desprotección de los correspondientes éteres.

- 15 En particular, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar resveratrol y sus análogos con alto rendimiento y calidad del producto.

En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar polihidroxiestilbenos de fórmula I o sus isómeros:



20

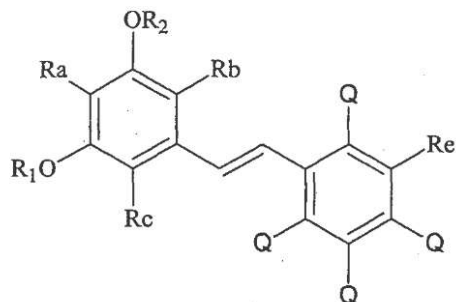
Fórmula I

en la que:

$R_d$ ,  $R_f$ ,  $R_g$  y  $R_h$  representan hidrógeno o un grupo OH;

- 25  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$  y  $R_e$  representan independientemente un hidrógeno o un sustituyente opcionalmente sustituido seleccionado de: un halógeno; un grupo nitro; un grupo alquilo  $C_1$ - $C_4$  lineal o ramificado; un grupo alqueno  $C_2$ - $C_6$  lineal o ramificado; un grupo cicloalquilo  $C_3$ - $C_{10}$ ; un grupo cicloalquilalquilo en el que los grupos cicloalquilo y alquilo son como se han definido antes; un grupo arilo; o un grupo aralquilo;

que comprende: desprotección de un compuesto de fórmula II o sus isómeros:



Fórmula II

en la que:

- 5 Ra, Rb, Rc y Re son como se han definido antes;

Q representa hidrógeno o un grupo ORi y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y Ri representan independientemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado; un C(=O)Rj, en el que Rj representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado; o un grupo aralquilo, en donde el arilo en el grupo aralquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o halógeno;

en donde la desprotección se lleva a cabo usando un haluro de aluminio y una amina secundaria de fórmula:

- 10 (R)<sub>2</sub>NH,

en la que R representa un grupo alquilo lineal o ramificado, un grupo alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, un grupo cicloalquilalquilo, un grupo arilo o un grupo aralquilo.

El halógeno incluye cloro, bromo, flúor o yodo;

- 15 el grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado incluye, pero no se limita a grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo grupo, y similares;

el grupo alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado incluye, pero no se limita a un grupo etenilo o vinilo, propenilo o alilo, 1-propenilo, n-butenilo, isobutenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo o hexenilo, y similares;

el alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> incluye, pero no se limita a metanol, etanol, propanol, butanol, y similares;

el grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> incluye, pero no se limita a ciclopropilo, ciclohexilo y similares;

- 20 el grupo cicloalquilalquilo incluye, pero no se limita a grupo ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, ciclopropiletilo o ciclohexiletilo, y similares;

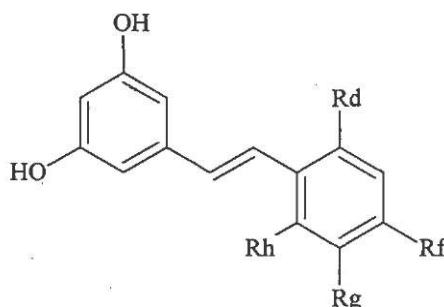
el grupo arilo incluye, pero no se limita a fenilo, naftilo, indenilo o antraceno, y similares;

el grupo aralquilo incluye, pero no se limita a bencilo, 1-feniletilo, naftalenilmetilo o 1-naftaleniletilo, y similares;

- 25 el grupo alquilo lineal o ramificado incluye, pero no se limita a metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo; pentilo, hexilo, heptilo, octilo, etilhexilo, y similares;

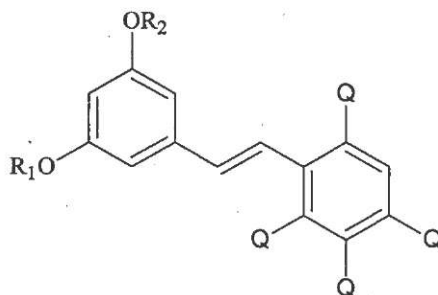
el alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> incluye, pero no se limita a metoxi, etoxi, propoxi o butoxi, y similares.

En una realización preferida de la presente invención, los polihidroxiestilbenos de fórmula I o sus isómeros;



Fórmula I

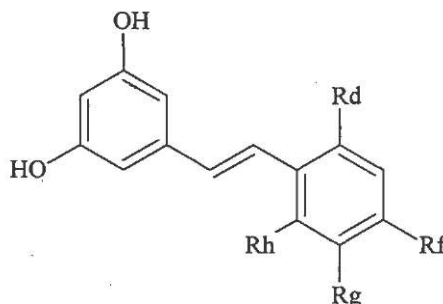
en la que Rd, Rf, Rg y Rh son como se han definido antes; se preparan por desprotección de un compuesto de fórmula II o sus isómeros;



Fórmula II

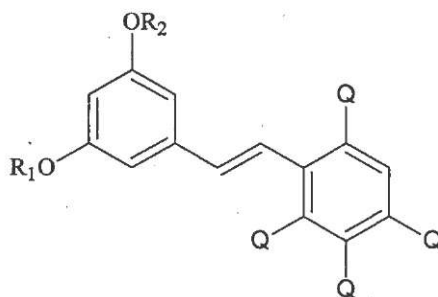
- 5 en la que Q representa hidrógeno o un grupo ORI; y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y Ri representan independientemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado tal como grupo metilo, etilo o t-butilo, y un grupo aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub> tal como grupo bencilo.

En otra realización preferida de la presente invención se usan los polihidroxiestilbenos de fórmula I o sus isómeros



Fórmula I

- 10 en la que Ra, Rb, Rc y Re representan independientemente hidrógeno, y Rd, Rf, Rg y Rh son como se han definido antes; preparados por desprotección de un compuesto de fórmula II o sus isómeros;



Fórmula II

en la que Q representa hidrógeno o un grupo ORI; y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y Ri representan independientemente un grupo metilo.

- 15 En otra realización de la invención, el haluro de aluminio se selecciona del grupo que consiste en cloruro de aluminio, bromuro de aluminio, yoduro de aluminio y similares, y mezclas de los mismos; preferiblemente cloruro de aluminio.

- 20 En otra realización preferida de la invención, la amina secundaria de fórmula (R)<sub>2</sub>NH se puede seleccionar del grupo que consiste en dietilamina, diisopropilamina, di-n-propilamina, diisobutilamina, dialilamina, alilmetilamina, difenilamina, dibencilamina, benciletilamina, metilbencilamina, dicitclohexilamina, N-t-butilciclohexilamina, N-isobutilciclohexilamina, di(2-etilhexil)amina, dicitclohexilmetilamina y similares; preferiblemente diisopropilamina, dietilamina, di-n-propilamina, diisobutilamina, dicitclohexilamina, di(2-etilhexil)amina.

La relación molar del haluro de aluminio:amina secundaria usada en el procedimiento según la invención puede variar entre 1:1 y 1:4; preferiblemente de 1:1 a 1:2, más preferiblemente de 1:1 a 1:1,5.

- 25 El haluro de aluminio y la amina secundaria se pueden introducir en cualquier orden, por ejemplo, se añade el haluro

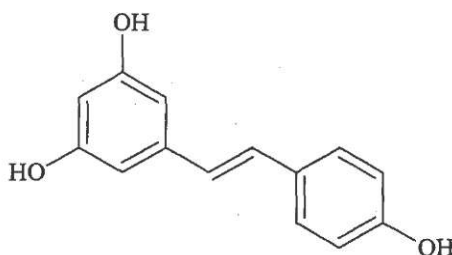


de aluminio a la amina secundaria y después se introduce el compuesto de fórmula II, o se añade el compuesto de fórmula II a la amina y después se introduce el haluro de aluminio. La secuencia de adición de haluro de aluminio y/o amina secundaria no es particularmente crítica. Alternativamente, se forma de antemano el haluro de aluminio-amina secundaria y se aísla opcionalmente, antes de la introducción del compuesto de fórmula II; preferiblemente añadiendo primer el haluro de aluminio y la amina secundaria y después se introduce el compuesto de fórmula II.

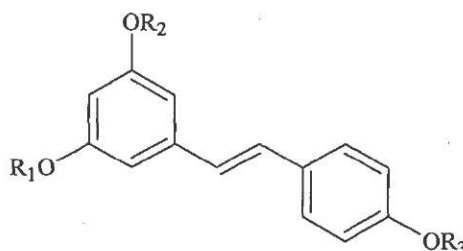
5 La desprotección del procedimiento anterior se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo. Preferiblemente, la temperatura de reacción es de aproximadamente 35°C a aproximadamente 140°C, más preferiblemente de aproximadamente 80° a aproximadamente 130°C, lo más preferiblemente de aproximadamente 110°C a aproximadamente 120°C.

10 La reacción se puede llevar a cabo sin usar disolvente o usando disolvente. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en un disolvente, en donde el disolvente incluye, pero no se limita a hidrocarburos halogenados seleccionados del grupo que consiste en diclorometano, dicloroetano, cloroformo y similares; hidrocarburos aromáticos seleccionados del grupo que consiste en tolueno, xileno, clorobenceno, 1,2-diclorobenceno y similares; éteres tales como éter difenílico y similares; preferiblemente tolueno, xileno, clorobenceno; más preferiblemente tolueno.

15 En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar resveratrol o sus isómeros:



que comprende: desprotección de un compuesto éter de resveratrol o sus isómeros:



en el que:

20 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan independientemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado; un C(=O)R<sub>j</sub>, en el que R<sub>j</sub> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado; o un grupo aralquilo, en donde el arilo en el grupo aralquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o halógeno; preferiblemente, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son un grupo metilo;

en donde la desprotección se lleva a cabo usando un haluro de aluminio y una amina secundaria de fórmula

25 (R)<sub>2</sub>NH,

en la que R representa un grupo alquilo lineal o ramificado, un grupo alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, un grupo cicloalquilalquilo, un grupo arilo o un grupo aralquilo; preferiblemente la amina secundaria se selecciona del grupo que consiste en dietilamina, diisopropilamina, di-n-propilamina, diisobutilamina, dialilamina, alilmetilamina, difenilamina, dibencilamina, benciletilamina, metilbencilamina, diciclohexilamina, N-t-butilciclohexilamina, N-isobutilciclohexilamina, di(2-etilhexil)amina, diciclohexilmetilamina, y similares; más preferiblemente, diisopropilamina, dietilamina, di-n-propilamina; lo más preferiblemente diisopropilamina.

30 En otra realización, el resveratrol bruto así obtenido se puede purificar. Por ejemplo, el resveratrol así obtenido se puede disolver en agua en presencia de base tal como hidróxido sódico y lavar con un disolvente orgánico inmiscible con el agua. Se puede separar la capa acuosa y precipitar el producto por tratamiento con un ácido tal como ácido clorhídrico.

35 El disolvente orgánico inmiscible con el agua incluye, pero no se limita a ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, y similares; hidrocarburos aromáticos que incluyen, pero no se limitan a tolueno, xileno y similares; hidrocarburos halogenados que incluyen, pero no se limitan a diclorometano,

dicloroetano, cloroformo y similares; preferiblemente el disolvente orgánico inmiscible con el agua es acetato de etilo, tolueno, diclorometano; más preferiblemente tolueno.

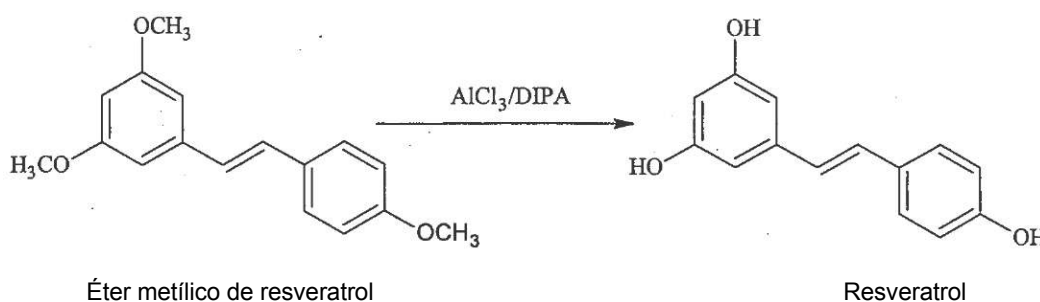
En otra realización, el resveratrol bruto así obtenido alternativamente se puede purificar disolviendo el resveratrol bruto en un disolvente orgánico inmiscible con el agua adecuado definido como antes, y lavar con un ácido tal como ácido clorhídrico. La capa de disolvente orgánico inmiscible con el agua resultante se puede separar y aislar el resveratrol puro. El aislamiento se puede llevar a cabo de una forma conocida, por ejemplo, por cristalización en disolvente en presencia de un disolvente orgánico adecuado.

En otra realización, el resveratrol así obtenido se puede purificar además en una mezcla de un disolvente orgánico y agua, disolviendo el resveratrol en un disolvente orgánico tal como alcoholes C1-4 seleccionados de metanol, etanol, isopropanol, butano, t-butanol, y similares; agua y mezclas de los mismos, siendo preferidos el metanol o isopropanol. El disolvente se puede calentar para obtener una disolución a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente temperatura de reflujo. El resveratrol puro se puede precipitar enfriando la disolución o añadiendo antidisolvente (agua) a la disolución de resveratrol y después la disolución se puede enfriar a una temperatura de aproximadamente 20°C o menos de modo que el resveratrol puro se puede aislar por técnicas convencionales.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para permitir al experto en la técnica la práctica de la invención y son simplemente ilustrativos de la invención.

### Ejemplos:

Ejemplo 1: Preparación de resveratrol usando diisopropilamina:cloruro de aluminio.



Un matraz de fondo redondo de 2 litros, de 3 bocas, limpio, equipado con un agitador mecánico, adaptador porta termómetro y embudo de adición, se cargó con di-isopropilamina (168,5 g) de 25° a 35°C. Se añadió a la disolución cloruro de aluminio (222 g) en lotes, de 25°C a 35°C y se calentó a 110°C. La disolución de reacción se agitó durante 30 minutos y después se añadió disolución de éter metílico de resveratrol (75 g de éter metílico de resveratrol en 300 ml de tolueno) de 100°C a 110°C. La reacción se agitó durante 4 horas de 110°C a 120°C y después se dejó enfriar de 80°C a 90°C. La masa de reacción se inactivó en agua helada (1050 ml) por debajo de 45°C y se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. El material precipitado se filtró y se lavó con agua (150 ml). El producto húmedo (160 g) se recogió en un matraz de fondo redondo de 2 litros, de 3 bocas, y se cargó agua (1125 ml) de 25° a 35°C. A la masa se añadió disolución de hidróxido sódico (188 ml; 33,5 g de hidróxido sódico disuelto en 188 ml de agua) y después la disolución de reacción se lavó con tolueno (2×195 ml). Se separó la capa acuosa y el pH se ajustó a 2 con HCl conc. (71,25 ml) de 25° a 30°C y se agitó durante 60 minutos a la misma temperatura. El producto precipitado se filtró y se lavó con agua (150 ml) y la torta de filtración húmeda se suspendió en agua (750 ml) a la temperatura de 80° a 85°C seguido de filtración y secado de 75° a 85°C para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 47,5 g.

Pureza por HPLC: 99,49%.

Ejemplo 2: Purificación de resveratrol usando IPA + agua

Un matraz de fondo redondo de 2 litros, de 3 bocas, limpio, equipado con un agitador mecánico, adaptador porta termómetro, se cargó con IPA (320 ml) y resveratrol bruto (40 g; obtenidos del ejemplo - 1) de 25°C a 35°C. La masa de reacción se calentó de 75° a 80°C y después se dejó enfriar de 65° a 75°C. La disolución transparente se trató con carbón de 70° a 80°C durante 15 minutos y se separó el carbón. A la disolución de reacción resultante se añadió agua (900 ml) de 65° a 75°C y se agitó durante 30 minutos de 70° a 75°C. La disolución resultante se dejó enfriar a 20°C y se agitó durante 60 minutos de 20°C a 25°C. Los sólidos precipitados se filtraron y se lavaron con agua (40 ml). El producto húmedo se secó de 85°C a 90°C durante 6 horas para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 33,7 g.

Pureza por HPLC: 99,85%.

## Ejemplo 3: Purificación de resveratrol usando etanol + agua

Un matraz de fondo redondo de 2 litros, de 3 bocas, limpio, equipado con un agitador mecánico, adaptador porta termómetro, se cargó con etanol (178 ml), agua (27 ml) y resveratrol (30 g) de 25°C a 35°C. La masa de reacción se calentó de 70° a 75°C y se agitó durante 60 minutos a la misma temperatura. La disolución de reacción se dejó enfriar de 65° a 75°C, y la disolución transparente se trató con carbón de 65° a 75°C durante 30 minutos y se separó el carbón. A la disolución de reacción resultante se añadió agua caliente (640 ml) de 70° a 75°C y después se dejó enfriar de 40° a 45°C y se agitó durante 60 minutos a la misma temperatura. La disolución resultante se dejó enfriar más de 10°C a 15°C y se agitó durante 60 minutos a la misma temperatura. Los sólidos precipitados se filtraron y se suspendieron con agua (150 ml) de 70° a 75°C. La suspensión se dejó enfriar de 40°C a 45°C y se filtró. El producto húmedo se secó de 85°C a 90°C durante 6 horas para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 27,2 g.

Pureza por HPLC: 99,88%.

## Ejemplo 4: Preparación de resveratrol usando diisopropilamina:cloruro de aluminio

Un matraz de fondo redondo de 2 litros, de 3 bocas, limpio, equipado con un agitador mecánico, adaptador porta termómetro y embudo de adición, se cargó con cloruro de aluminio (148 g) y di-isopropilamina (112 g) de 25° a 35°C. La masa de reacción se calentó de 110°C a 120°C y se agitó durante 30 minutos y después se añadió disolución de éter metílico de resveratrol (50 g de éter metílico de resveratrol en 200 ml de tolueno) de 110°C a 120°C. La masa de reacción se agitó durante 4 horas de 110°C a 120°C y después se dejó enfriar de 80°C a 90°C. La masa resultante se cargó con tolueno (100 ml) y después se inactivó la masa de reacción en agua helada (700 ml) y se agitó durante 30 minutos de 25°C a 35°C. El material precipitado se filtró y se lavó con agua (50 ml). El producto húmedo se suspendió en agua caliente de 40°C a 45°C durante 30 minutos y se filtró. El producto húmedo se secó de 70°C a 80°C durante 4 horas a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma bruta. El compuesto bruto se disolvió en acetato de etilo (330 ml) de 40°C a 45°C y se lavó con disolución acuosa de HCl (17 ml de HCl conc. + 65 ml de agua) y después con agua (65 ml). Las capas se separaron y se separó por destilación el acetato de etilo a vacío para obtener un residuo. El residuo resultante se disolvió en metanol (330 ml) de 40 a 45°C y después se añadió agua (1000 ml) de 25°C a 35°C. Los sólidos precipitados se filtraron y se lavaron con metanol-agua al 10% (35 ml). El producto húmedo se secó de 70°C a 80°C a vacío durante 4 horas para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 29 g.

Pureza por HPLC: 99,66%.

## Ejemplo 5: Preparación de resveratrol usando dietilamina:cloruro de aluminio.

Un matraz de fondo redondo de 2 litros, de 3 bocas, limpio, equipado con un agitador mecánico, adaptador porta termómetro y embudo de adición, se cargó con cloruro de aluminio (110 g) y dietilamina (61 g) a la temperatura de 25°C a 35°C. La masa de reacción se calentó de 110°C a 105°C y se agitó durante 30 minutos y después se añadió disolución de éter metílico de resveratrol (25 g de éter metílico de resveratrol en 100 ml de tolueno) de 100°C a 110°C. La masa de reacción se agitó durante 7 horas de 110°C a 115°C y después se dejó enfriar de 65°C a 75°C. La masa de reacción se inactivó en agua helada (350 ml) y se agitó durante 30 minutos de 25°C a 35°C. El material precipitado se filtró y se lavó con agua (50 ml). El producto húmedo se suspendió en agua caliente de 40°C a 45°C durante 30 minutos y se filtró. El producto húmedo se secó de 70°C a 80°C durante 4 horas a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma bruta. El compuesto bruto se disolvió en acetato de etilo (150 ml) de 40°C a 45°C y se lavó con disolución acuosa de HCl (15 ml de HCl conc. + 60 ml de agua) y después con agua (70 ml). Las capas se separaron y se separó por destilación el acetato de etilo a vacío para obtener un residuo. El residuo resultante se disolvió en metanol (140 ml) de 40°C a 45°C y después se añadió agua (450 ml) de 25°C a 35°C. Los sólidos precipitados se filtraron y se lavaron con metanol-agua al 10% (15 ml). El producto húmedo se secó de 70°C a 80°C a vacío durante 4 horas para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 11,8 g.

Pureza por HPLC: 97,8%.

## Ejemplo 6: Preparación de resveratrol usando di-n-propilamina:cloruro de aluminio.

Un matraz de fondo redondo de 2 litros, de 3 bocas, limpio, equipado con un agitador mecánico, adaptador porta termómetro y embudo de adición, se cargó con cloruro de aluminio (110 g) y di-n-propilamina (85 g) a la temperatura de 25°C a 35°C. La masa de reacción se calentó de 110°C a 120°C y se agitó durante 30 minutos y después se añadió disolución de éter metílico de resveratrol (25 g de éter metílico de resveratrol en 100 ml de tolueno) de 110°C a 115°C. La masa de reacción se agitó durante 6 horas a la misma temperatura y después se dejó enfriar de 60°C a 70°C. La masa de reacción se inactivó en agua helada (350 ml) y se agitó durante 30 minutos de 25°C a 35°C. El material precipitado se filtró y se lavó con agua (50 ml). El producto húmedo se suspendió en

agua caliente de 40°C a 45°C durante 30 minutos y se filtró. El producto húmedo se secó de 70°C a 80°C durante 4 horas a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma bruta. El compuesto bruto se disolvió en acetato de etilo (150 ml) de 40°C a 45°C y se lavó con disolución acuosa de HCl (15 ml de HCl conc. + 60 ml de agua) y después con agua (70 ml). Las capas se separaron y se separó por destilación el acetato de etilo a vacío para obtener un residuo. El residuo resultante se disolvió en metanol (140 ml) de 40°C a 45°C y después se añadió agua (450 ml) de 25°C a 35°C. Los sólidos precipitados se filtraron y se lavaron con metanol-agua al 10% (15 ml). El producto húmedo se secó de 70°C a 80°C a vacío durante 4 horas para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 11,6 g.

Pureza por HPLC: 99,1%.

#### 10 Ejemplo 7: Preparación de resveratrol usando diclohexilamina:cloruro de aluminio.

Un matraz de fondo redondo de 2 litros, de 3 bocas, limpio, equipado con un agitador mecánico, adaptador porta termómetro y embudo de adición, se cargó con cloruro de aluminio (75 g) y diclohexilamina (100 g) a la temperatura de 25°C a 35°C. La masa de reacción se calentó de 110°C a 120°C y se agitó durante 60 minutos y después se añadió disolución de éter metílico de resveratrol (25 g de éter metílico de resveratrol en 100 ml de tolueno) de 100°C a 110°C. La masa de reacción se agitó durante 2 horas de 110°C a 115°C y después se dejó enfriar de 100°C a 110°C. La masa de reacción se inactivó en agua helada (350 ml) y se agitó durante 30 minutos de 25°C a 35°C. El material precipitado se filtró y se lavó con agua (50 ml). El producto húmedo se suspendió en agua caliente de 40°C a 45°C durante 30 minutos y se filtró. El producto húmedo se secó de 70°C a 75°C durante 4 horas a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma bruta. El compuesto bruto se disolvió en acetato de etilo (250 ml) de 40°C a 45°C y se lavó con disolución acuosa de HCl (25 ml de HCl + 100 ml de agua) y después con agua (125 ml). Las capas se separaron y se separó por destilación el acetato de etilo a vacío para obtener un residuo. El residuo resultante se disolvió en metanol (70 ml) de 40°C a 45°C y después se añadió agua (210 ml) de 25°C a 35°C. Los sólidos precipitados se filtraron y se lavaron con metanol-agua al 10% (10 ml). El producto húmedo se secó de 70°C a 80°C a vacío durante 4 horas para proporcionar el compuesto del título.

25 Rendimiento: 6 g.

Pureza por HPLC: 98,7%.

#### Ejemplo 8: Preparación de resveratrol usando di(2-etilhexil)amina:cloruro de aluminio.

Un matraz de fondo redondo de 2 litros, de 3 bocas, limpio, equipado con un agitador mecánico, adaptador porta termómetro y embudo de adición, se cargó con cloruro de aluminio (75 g) y di(2-etilhexil)amina (135 g) a la temperatura de 25°C a 35°C. La masa de reacción se calentó de 110°C a 120°C y se agitó durante 30 minutos y después se añadió disolución de éter metílico de resveratrol (25 g de éter metílico de resveratrol en 100 ml de tolueno) de 100°C a 110°C. La masa de reacción se agitó durante 5 horas de 110°C a 120°C y después se enfrió de 60°C a 70°C. La masa de reacción se inactivó en agua helada (350 ml) y se agitó durante 30 minutos de 25°C a 35°C. El producto se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml) y se lavó con disolución acuosa de HCl (25 ml de HCl + 100 ml de agua). Se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con agua (50 ml). La capa orgánica se destiló completamente a vacío y se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna.

Eluyentes: acetato de etilo en hexano al 50%.

Rendimiento: 9,1 g.

Pureza por HPLC: 98,2%.

#### 40 Ejemplo 9: Preparación de resveratrol usando di-isobutilamina:cloruro de aluminio.

Un matraz de fondo redondo de 2 litros, de 3 bocas, limpio, equipado con un agitador mecánico, adaptador porta termómetro y embudo de adición, se cargó con cloruro de aluminio (110 g) y di-isobutilamina (108 g) a la temperatura de 25°C a 35°C. La masa de reacción se calentó de 110°C a 115°C y se agitó durante 30 minutos y después se añadió disolución de éter metílico de resveratrol (25 g de éter metílico de resveratrol en 100 ml de tolueno) de 100°C a 110°C. La masa de reacción se agitó durante 4 horas de 110°C a 115°C y después se enfrió de 65°C a 70°C. La masa de reacción se inactivó en agua helada (350 ml) y se agitó durante 30 minutos de 25°C a 35°C. El producto se extrajo con acetato de etilo (375 ml) y se lavó con disolución acuosa de HCl (25 ml de HCl + 75 ml de agua). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (50 ml). La capa orgánica se destiló completamente a vacío para obtener un residuo. El residuo se disolvió en metanol (170 ml) de 40°C a 45°C y después se añadió agua (540 ml) de 25°C a 35°C. El producto precipitado se filtró y se lavó con metanol-agua al 10% (20 ml). El producto húmedo se secó de 70°C a 80°C a vacío durante 4 horas para proporcionar el compuesto del título.

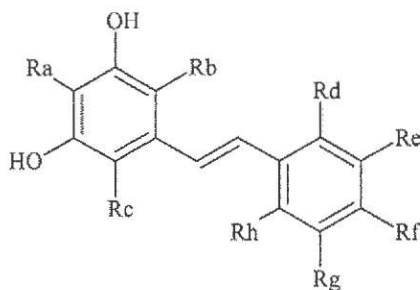
Rendimiento: 13,5 g.

Pureza por HPLC: 99,1%.

55

**REIVINDICACIONES**

1. Un procedimiento para la preparación de polihidroxiestilbenos de fórmula I o sus isómeros:



Fórmula I

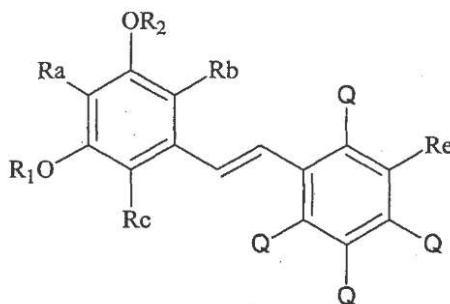
5 en la que:

Rd, Rf, Rg y Rh representan hidrógeno o un grupo OH;

Ra, Rb, Rc y Re representan independientemente un hidrógeno o sustituyente opcionalmente sustituido seleccionado de: un halógeno; un grupo nitro; un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado; un grupo alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado; un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>; un grupo cicloalquilalquilo en el que los grupos cicloalquilo y alquilo son como se han definido antes; un grupo arilo; o un grupo aralquilo;

10

que comprende: desprotección de un compuesto de fórmula II o sus isómeros:



Fórmula II

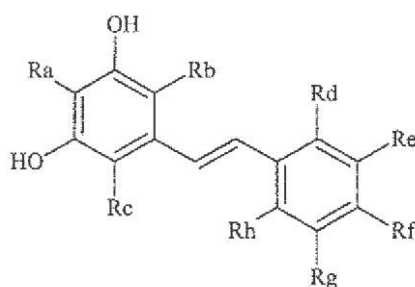
en la que:

15 Ra, Rb, Rc y Re se definen como antes;

Q representa hidrógeno o un grupo OR<sub>i</sub> y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>i</sub> representan independientemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado; un C(=O)R<sub>j</sub>, en el que R<sub>j</sub> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado; o un grupo aralquilo, en donde el arilo en el grupo aralquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o halógeno;

en donde la desprotección se lleva a cabo usando un haluro de aluminio y una amina secundaria.

20 2. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde los polihidroxiestilbenos de fórmula I o sus isómeros, son un compuesto de fórmula

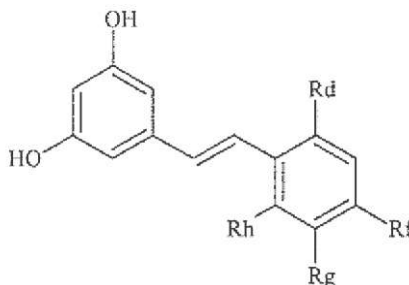


Fórmula I

en la que:

Ra, Rb, Rc y Re representan hidrógeno y Rd, Rf, Rg y Rh representan hidrógeno o un grupo OH.

3. El procedimiento de la reivindicación 2, en donde los polihidroxiestilbenos de fórmula IA o sus isómeros,



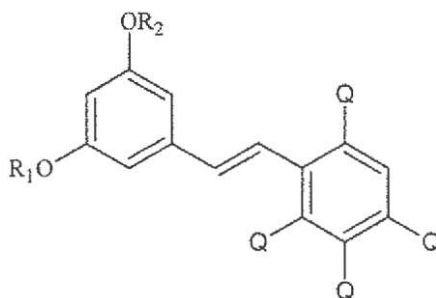
5

Fórmula IA

en la que:

Rd, Rf, Rg y Rh representan hidrógeno o un grupo OH;

se preparan por desprotección de un compuesto de fórmula IIA,



10

Fórmula IIA

en la que: Q representa hidrógeno o un grupo ORi y R1, R2 y Ri representan independientemente un grupo alquilo C1-C4 lineal o ramificado; un C(=O)Rj, en el que Rj representa un grupo alquilo C1-C4 lineal o ramificado; o un grupo aralquilo, en donde el arilo en el grupo aralquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcoxi C1-C4 o halógeno; en donde la desprotección se lleva a cabo usando un haluro de aluminio y una amina secundaria.

15

4. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R1, R2 y Ri representan independientemente un grupo alquilo C1-C4 lineal o ramificado o un grupo aralquilo, en donde el arilo en el grupo aralquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcoxi C1-C4 o halógeno.

20

5. El procedimiento de la reivindicación 4, en donde R1, R2 y Ri representan independientemente un grupo metilo, etilo, t-butilo o bencilo.

6. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el haluro de aluminio se selecciona de cloruro de aluminio, bromuro de aluminio y yoduro de aluminio.

25

7. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la amina secundaria es de fórmula (R)2NH; en la que R representa un grupo alquilo lineal o ramificado, un grupo alquenilo C2-C6 lineal o ramificado, un alcohol C1-C6, un grupo cicloalquilo C3-C10, un grupo cicloalquilalquilo, un grupo arilo o un grupo aralquilo.

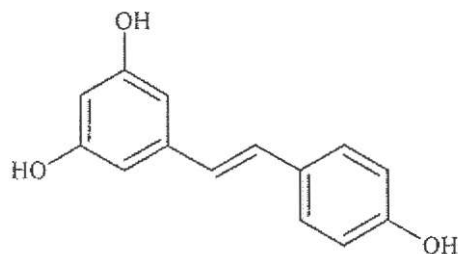
30

8. El procedimiento de la reivindicación 7, en donde la amina secundaria de fórmula (R)2NH se selecciona de dietilamina, diisopropilamina, di-n-propilamina, diisobutilamina, dialilamina, alilmetilamina, difenilamina, dibencilamina, benciletilamina, metilbencilamina, dicitclohexilamina, N-t-butilciclohexilamina, N-isobutilciclohexilamina, di(2-etilhexil)amina y dicitclohexilmetilamina.

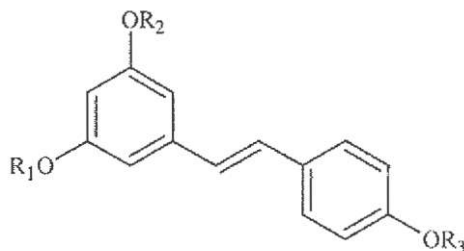
9. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la desprotección se lleva a cabo en presencia de un disolvente.

10. El procedimiento de la reivindicación 9, en donde el disolvente se selecciona de hidrocarburos halogenados seleccionados de diclorometano, dicloroetano, cloroformo; hidrocarburos aromáticos seleccionados de tolueno, xileno, clorobenceno, 1,2-diclorobenceno; éteres tales como éter difenílico; y mezclas de los mismos.

5 11. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde el polihidroxiestilbeno de fórmula I es resveratrol de la siguiente fórmula o sus isómeros



que comprende: desprotección de un compuesto éter de resveratrol de la siguiente fórmula o sus isómeros:



10 en la que:  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  representan independientemente un grupo metilo; en donde la desprotección se lleva a cabo usando un haluro de aluminio y una amina secundaria de fórmula  $(R)_2NH$ ; en la que R representa un grupo alquilo lineal o ramificado, un grupo alqueno  $C_2-C_6$  lineal o ramificado, un alcohol  $C_1-C_6$ , un grupo cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , un grupo cicloalquilalquilo, un grupo arilo o un grupo aralquilo.

12. El procedimiento de la reivindicación 11, en donde el haluro de aluminio es cloruro de aluminio.

15 13. El procedimiento de la reivindicación 11 o 12, en donde la amina secundaria de fórmula  $(R)_2NH$  se selecciona de diisopropilamina, dietilamina, di-n-propilamina, diisobutilamina, dicitclohexilamina y di(2-etilhexil)amina.

14. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en donde la desprotección se lleva a cabo en presencia de un disolvente.

15. El procedimiento de la reivindicación 14, en donde el disolvente es tolueno.