

Case 67001



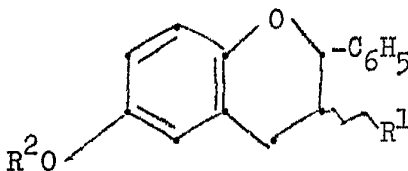
332458

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 FLAVANC
3,6-DISUSTITUIDOS", a favor de la firma alemana E. MERCK AKTIE
GESELLSCHAFT, domiciliada en DARMSTADT (Alemania).

MEMORIA DESCRIPTIVA

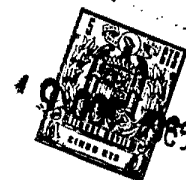
La invención se refiere a un procedimiento para
la preparación de derivados de flavano 3,6-disustituídos,
de la fórmula I



I

5. en la que

POOR
QUALITY



R¹ significa alkilo o alcoxi con 1-6 átomos de carbono, y

R² significa hidrógeno, alkilo con 1-6 átomos de carbono o $-(CH_2)_n-NR'R''$,

5. R' y R'' significan metilo, etilo o junto con el átomo N, pirrolidino, piperidino o morfolino y

n significa 2 o 3

10. así como eventualmente los ésteres, las sales de adición de ácido y los derivados de amonio cuaternarios de tales compuestos.

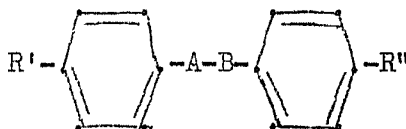
15. Los nuevos derivados de flavano poseen propiedades valiosas farmacológicamente. Por ello son apropiadas para la preparación de medicamentos y también como productos intermedios para la preparación de otros medicamentos. En especial muestran una acción reductora del nivel de colesterina, pero sin efectuar un incremento no fisiológico de desmosterina o 7-dihidrocolesterina en la esterina del suero o del hígado, como con los agentes reductores del nivel de colesterina, como por ejemplo 22,25-diaza-colesterina, triparanol, éter 3-dietilaminoetílico de dihidroepiandrosterona. Además presentan acciones estrógena, antiarterioesclerótica, inhibidora de la gonadotropina y/o antifertilizante.

20.



La presencia de una acción estrógena en esta clase de materias es sorprendente, ya que una tal materia en combinaciones no esteroides está en general enlazada al principio estructural

5.



en la que

10.

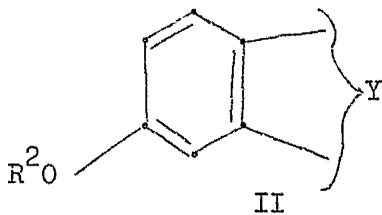
A-B es un puente de 2 átomos y

R' y R'' son hetero-sustituyentes, de preferencia grupos OH.

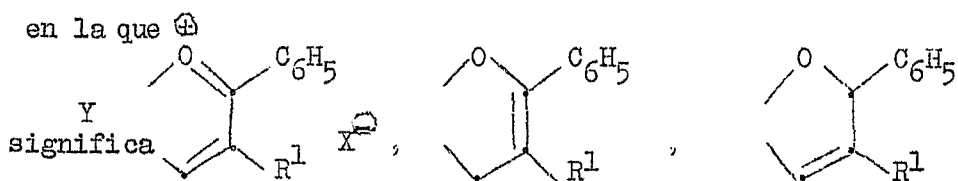
15.

Por el contrario en los productos según la invención está insubstituído un radical fenílico.

El objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de derivados de flavano 3,6-disustituídos, de la fórmula I, que consiste en que un compuesto de la fórmula II

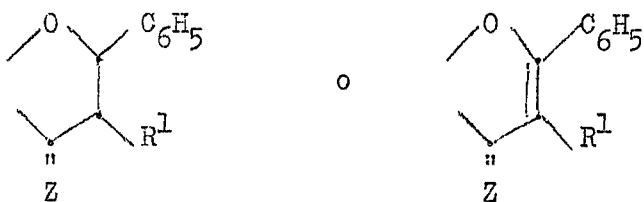


5.



10.

15.



20.

\ominus significa un anión de un ácido fuerte,
 Z significa H, OH o =O,

R^1 y R^2 tienen la significación indicada y en donde un grupo hidroxilo fenólico puede presentarse asimismo en forma bloqueada,

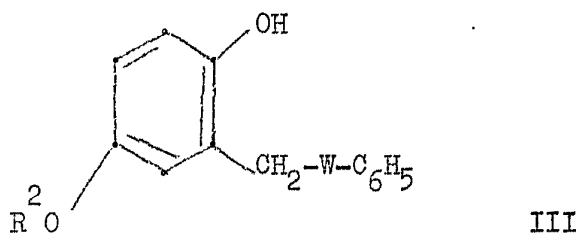
25.



se trata con agentes reductores,

o en que un compuesto de la fórmula III

5.



10.

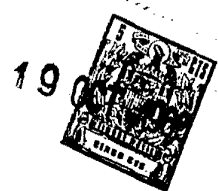
en la que

W significa $-\text{CR}^1=\text{CH}-$ o $-\text{CHR}^1-\text{CHX}^1$,

X^1 significa OH o halógeno y

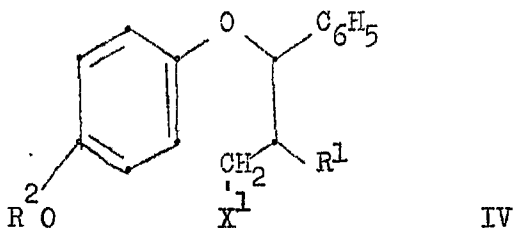
15. halogeno significa cloro, bromo o yodo,

R^1 y R^2 tienen la significación indicada y también puede presentarse un grupo hidroxí fenólico en forma bloqueada,



o un compuesto de la fórmula IV

5.



10.

en la que

R^1 , R^2 y X^1 tienen la significación indicada, se trata con agentes ciclizantes, que desdoblan eventualmente HX^1 ,

15.

y/o en que eventualmente en un compuesto de la fórmula I se saponifica, según métodos de por sí conocidos, un grupo hidroxil esterificado o se alkila o acila un grupo hidroxil libre mediante tratamiento con agentes de alquilación o acilación

20.

y/o en que se transforma eventualmente, compuestos de la fórmula I, mediante tratamiento con ácidos o bien agentes de alquilación en sus sales de adición de ácido o bien compuestos aniónicos cuaternarios tolerables fisiológicamente.



- La línea sinuosa en la fórmula I significa que el radical R^1 puede hallarse tanto en posición cis como en posición trans al grupo fenílico. En el procedimiento según la invención puede obtenerse o mezclas estereoisómeras, que
5. pueden separarse según métodos usuales, de preferencia cromatográficos, o se origina exclusivamente o preponderantemente uno de los dos estereoisómeros posibles.

- En gen ral consta de un peso igual de los dos isómeros, que se desplaza mediante acción de ácidos a favor del
10. trans-isómero estable. Si se aisla el cis-isómero primario originado, por ejemplo mediante hidrogenación de sales de flavilio, puede impedirse mediante adición de una base (por ejemplo piridina) antes de la elaboración, la isomerización para el compuesto trans.

15. Como grupos alquilo posibles en los radicales R^1 y R^2 se citan por ejemplo: metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, butilo secundario, isobutilo, tercibutilo, n-amilo, isoamilo, n-hexilo, isohexilo.

- El radical R^1 puede significar por ejemplo uno de
20. los grupos alcoxi siguientes: metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, butoxi secundario, tercibutoxi, amiloxi, isoamiloxi, n-hexiloxi, isohexiloxi.



Como grupos dialkilaminoalkílicos en el radical R^2 son sobre todo citables: 2-dimetilaminoetilo, 2-dietilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, 3-dietilaminopropilo, 2-pirrolidinoetilo, 2-piperidinoetilo, 2-norfolinoetilo, 5. 3-pirrolidinopropilo, 3-piperidinopropilo, 3-norfolinopropilo.

Como ésteres de tales compuestos de la fórmula I, en los que R^2 es H pueden entrar sobre todo en consideración los acilatos inferiores, en los cuales el grupo acílico 10. contiene 1-6 átomos de carbono. En especial son ésteres típicos, los formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, isobutiratos, valerianatos, isovalerianatos, acetatos trimetílicos, capronatos, isocapronatos, además por ejemplo los nicotinatatos, isonicotinatatos, dietilaminoacetatos y sus 15. sales de adición de ácido, particularmente sus clorhidratatos. Son en especial importantes los ésteres de ácido sulfúrico y de ácido fosfórico y sus sales metálicas, en especial alcalinometálicas (por ejemplo sódicas) y amónicas tolerables fisiológicamente, cuando presentan derivados 20. acuosolubles y por ello bien aplicables terapéuticamente de los compuestos de la fórmula I.

El término "éster" en el ámbito de la presente invención abarca los ésteres básicamente sustituidos de las sales de adición de ácido y los ésteres ácidos de las sa-



les metálicas y anónicas.

- Los compuestos de la fórmula II abarcan sales de flavilio, Δ^2 -flavonos o Δ^3 -flavonos, flavanonas, flavanoles o flavonas, que como se indica, pueden estar sustituidos. Las sales de flavilio de la fórmula II pueden contener aniones de cualquier ácido fuerte. Las sales de flavilio pueden estar presentes por ejemplo en forma de cloruros, bromuros, yoduros, percloratos, tetracloroferratos (III), bisulfatos.
- 5.
10. La reducción de los compuestos de la fórmula II se realiza de preferencia mediante hidrogenación catalítica. Como catalizadores son apropiados, por ejemplo catalizadores de metales nobles, de níquel o de cobalto, así como también óxido de cobre-cromo. Los catalizadores de metales nobles
15. pueden presentarse como catalizadores de soporte, como por ejemplo paladio sobre carbono, carbonato cálcico o carbonato de estroncio, como catalizadores de óxido, como por ejemplo óxido de platino, o como catalizadores metálicos finamente divididos. Los catalizadores de níquel y de cobalto
20. se colocan convenientemente como metales Raney, el níquel asimismo sobre tierra de infusorios o piedra pómez como soporte. La hidrogenación se puede realizar a temperatura ambiente y presión normal o también a temperatura elevada y/o presión elevada. Se trabaja de preferencia a



- presiones entre 1 y 100 atmósferas y a temperaturas entre -80 y +150°C. Convenientemente se realiza la reacción en presencia de un disolvente, como metanol, etanol isopropanol, tercibutanol, éster etílico de ácido acético, dioxano, ácido acético glacial, tetrahidrofurano, agua. En muchos casos se recomienda una adición de dosis catalíticas de ácido mineral, por ejemplo ácido clorhídrico o ácido sulfúrico. Si se utiliza para la hidrogenación, un compuesto de la fórmula II con un átomo de nitrógeno básico, puede utilizarse la base libre o una sal de esta base. En la hidrogenación debe considerarse por ello que no se atacan asimismo los anillos aromáticos. Por lo tanto se trabaja de preferencia a presión normal en la forma que la hidrogenación se interrumpe tras fijación de la dosis calculada de hidrógeno.
5. Si se utiliza productos de partida de la fórmula II, en los que un grupo hidroxifenólico está bloqueado mediante bencilo, este grupo protegido puede eliminarse en la hidrogenación.
- 10.
- 15.

- La reducción de los compuestos de la fórmula II también se alcanza con otros agentes de reducción. Así se puede transformar flavanonas con diborano en flavanos de la fórmula I; por ejemplo se disuelve la flavanona en éter dimetílico de dietilenglicol, se introduce diborano bajo refrigeración, y se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente. Además se puede transformar las flavanonas en sus tiocetales, de preferencia sus tiocetales etilénicos,
- 20.
- 25.



que luego se desdoblan reductivamente, en particular mediante reacción con níquel Raney.

- Los compuestos de partida citados de la fórmula II pueden prepararse según métodos usuales. Por ejemplo se pueden preparar las sales de flavilio mediante condensación de un 2,5-dihidroxibenzaldehído eventualmente eterificado o esterificado en posición 5, con una cetona de la fórmula $R_1CH_2COC_6H_5$, los Δ^3 -flavenos mediante reducción de las sales de flavilio mediante condensación de una 2,5-dihidroxifenil-alkil-cetona eventualmente eterificada o esterificada en posición 5 con benzaldehído. Los flavanoles son obtenibles mediante reducción de las flavanonas correspondientes, las flavonas de las flavanonas correspondientes mediante dehidrogenación con dióxido de selenio o mediante oxidación con peróxido de hidrógeno en solución alcalina, los Δ^2 -flavenoles mediante reducción de las flavonas correspondientes con hidruro de litio y aluminio.

- Como compuestos de partida de la fórmula II se utilizan por ejemplo los derivados 3-metílico, 3-etílico, 3-n-propílico, 3-isopropílico, 3-n-butílico, 3-isobutílico, 3-n-amílico, 3-isoamílico, 3-n-hexílico, 3-isohexílico, 3-metoxi, 3-etoxi, 3-n-propoxi, 3-isopropoxi, 3-n-butoxi, 3-isobutoxi, 3-n-amiloxi, 3-isoamiloxi, 3-n-hexiloxi, 3-isohexiloxi de cloruro de 6-hidroxi-flavilio, 6-hidroxi-2-flaveno, 6-hidroxi-3-flaveno, 6-hidroxi-flavanona, 6-hidroxi-



flavona, 4,6-dihidroxi-2-flaveno y 4,6-dihidroxi-flavano, así como los 6-ésteres y 6-éteres correspondientes de estos compuestos derivados de la significación del sustituyente R^2 .

5. La ciclización de los compuestos de la fórmula II se efectúa generalmente mediante acción de catalizadores básicos o ácidos. Además se utiliza de preferencia álcalis, como hidróxido sódico o potásico, amida sódica o potásica, hidruro sódico, sales de reacción básica, como acetato sódico o potásico, carbonato sódico o potásico; soluciones tampón, por ejemplo las de ácido cítrico y fosfato bisódico o de bifosfato sódico y bórax o de ácido bórico, hidróxido sódico y cloruro potásico; bases orgánicas como piperidina, piridina, hidróxido benciltrimetilamónico; ácidos minerales, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido polifosfórico; ácidos sulfónicos orgánicos, como ácido p-toluensulfónico o ácido canfosulfónico; ácidos ansolvónicos, como cloruro aluminico, cloruro de cinc o cloruro estánnico. Los compuestos de la fórmula
10. III, en los que W significa $-CR^1=CH-$ o $-CHR^1-CHOH$, se ciclizan de preferencia con ayuda de los catalizadores ácidos citados.
- 15.
- 20.

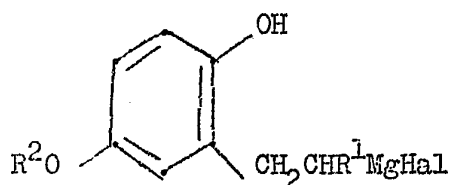
- La ciclización puede efectuarse en presencia de un disolvente inerte adicional, como metanol, etanol, dioxano,
25. tetrahidrofurano, acetato de etilo, tetralina, benceno, to-



luego, eventualmente también en mezclas de estos disolventes entre sí o con agua. También es posible utilizar un exceso del agente de ciclización como disolvente. La ciclización se realiza a temperatura ambiente y se puede acelerar mediante calentamiento, de preferencia hasta la temperatura de ebullición del disolvente utilizado. El tiempo reaccional se halla entre unos minutos y unos días.

10. Los compuestos de partida de la fórmula III pueden prepararse mediante condensación de un derivado de hidroquinona eventualmente oterificado o esterificado con un compuesto de la fórmula $X^1-CH_2-W-C_6H_5$. Es posible conducir la reacción de forma que el compuesto de la fórmula III no precise aislarse. Además se puede hacer reaccionar un

15. compuesto de la fórmula

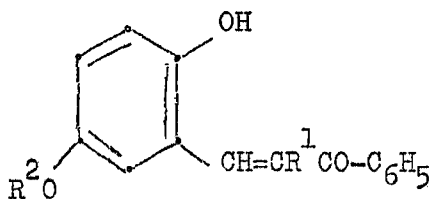


20. cuyo(s) grupo(s) hidroxí fenólico(s) también puede(n) estar presente(s) en forma bloqueada,



con benzaldehído para llegar al compuesto de la fórmula III,
o puede reducirse una calcona de la fórmula

5.



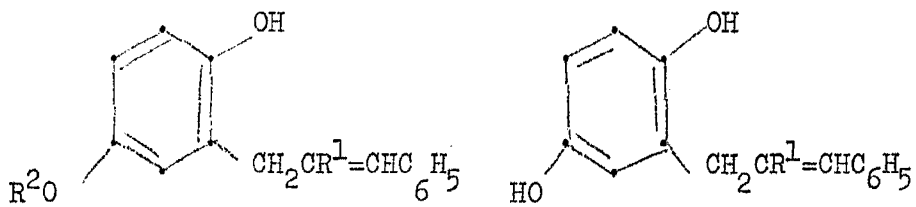
10.

mediante tratamiento con un agente reductor, como amalgama
sódica o mediante hidrogenación y reducción catalítica suce-
siva con un hidruro metálico complejo para llegar al com-
puesto de la fórmula III.

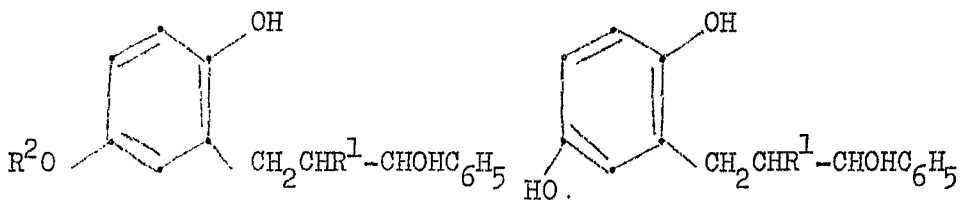


Como compuestos de partida de la fórmula III se utilizan, de preferencia, las sustancias siguientes:

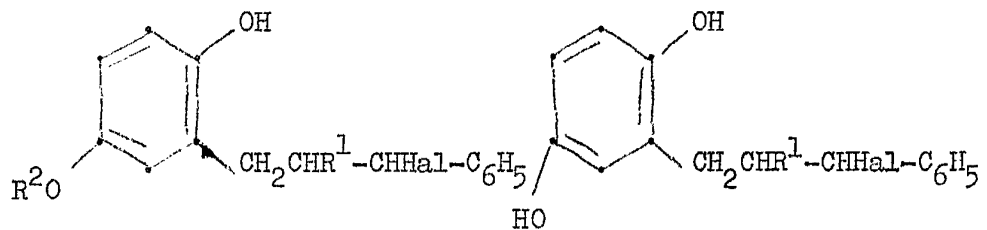
5.



10.



15.





así como los ésteres y éteres derivados de estos compuestos, correspondientes a los sustituyentes F^2 .

- La ciclización de los compuestos de la fórmula IV se efectúa en general según los métodos que la de los
5. compuestos de la fórmula III. No es necesario aislar los compuestos de la fórmula IV utilizados como productos de partida, sino que también pueden producirse in situ. Ello puede realizarse al hacer reaccionar, bajo las condiciones arriba citadas para la ciclización de los compuestos de la
10. fórmula III, un derivado de hidroquinona eventualmente ete-
rificado o esterificado con un compuesto halogenado de la
fórmula $X^1CH_2-CHR^1-CHHal-C_6H_5$. Al trabajar bajo condiciones
alcalinas suaves, por ejemplo mediante tratamiento con un
alcoholato alcalino, se consigue aislar los compuestos de
15. la fórmula IV.

- En las reacciones precedentemente descritas de los compuestos de las fórmulas III y IV es posible que estén presentes grupos hidroxifenólicos en forma bloqueada, en donde los grupos bloqueados se desdoblan bajo las condiciones de la condensación. Así se puede condensar en medio ácido o alcalino, aquellos compuestos, en los que están presen-
20. tes bloqueados, grupos hidroxifenólicos como éter tetrahidropiránico, en el caso de una condensación alcalina se pone en libertad los grupos hidroxifenólicos mediante breve cocción subsiguiente con ácido. Los compuestos con grupos hidroxifenólicos
- 25.



como éster, se pueden condensar en especial, en medio ácido o alcalino, con lo cual se saponifica el grupo éster.

5. Además son apropiados como grupos bloqueados, grupos éter, como éter bencílico o éter metílico. El desdoblamiento de tales éteres se efectúa por ejemplo, cuando se utiliza bajo tales condiciones como agente de ciclización, ácido bromhídrico, bajo las cuales, según se conoce, se realiza un desdoblamiento del éter fenólico.

10. Además es posible hidrolizar, en un compuesto de la fórmula I un grupo hidroxí esterificado, mediante tratamiento con agentes básicos o ácidos. Como bases pueden entrar en consideración, particularmente, hidróxido sódico o potásico acuoso, acuoso-alcohólico o alcohólico, como ácidos sobre todo ácido clorhídrico y ácido sulfúrico.

15. Además es posible alkilar o acilar un grupo hidroxí libre. La alkilación puede efectuarse por ejemplo mediante reacción con los haluros y sulfatos alkílicos correspondientes o ésteres alkílicos inferiores en presencia de álcalis, como hidróxido o carbonato sódico o potásico, en donde también se puede adicionar un disolvente inerte usual. Es especialmente importante la transformación en un grupo dialkilaminoalcoxi. Conforme a eso se pueden hacer reaccionar los compuestos de partida con yoduro metílico, sulfato dimetílico, haluros etílicos, propílicos, isopropílicos, butílicos, isobutílicos,

20.



- amílicos, isoamílicos, haluros 2-dimetilaminoetílicos, 2-dietilaminoetílicos, 2-(metilotilamino)-etílicos, 2-pirrolidinoetílicos, 2-piperidinoetílicos, 2-morfolinoetílicos, 3-dimetilaminopropílicos, 3-dietilaminopropílicos, 3-pirrolidinopropílicos, 3-piperidinopropílicos o 3-morfolinopropílicos o también con los alcoholes correspondientes. Como haluros, son apropiados los cloruros, bromuros y yoduros. Las eterificaciones se efectúan por ejemplo según los métodos de una síntesis de Williamson, para lo cual se parte de los fenolatos alcalinos correspondientes. Sin embargo, también es posible hacer reaccionar los fenoles libres con los alcoholes correspondientes o bien aminoalcoholes sustituidos, en presencia de catalizadores ácidos, como ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido p-toluensulfónico.
- 5.
- 10.
15. Una acilación de grupos hidroxilo puede efectuarse por ejemplo mediante calentamiento con un anhídrido o haluros del ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido valérico, ácido isovalérico, ácido caprónico, ácido nicotínico o ácido isonicotínico, ventajosamente en presencia de una base como piridina o de una sal alcalina del ácido correspondiente o también de una pequeña dosis de ácido mineral, como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico.
- 20.



- Para la preparación de los ésteres de ácido sulfúrico y de ácido fosfórico de los compuestos de la fórmula I ($R^2 = H$) se hace reaccionar a éstos con ácido sulfúrico, ácido fosfórico o un derivado de estos ácidos apropiado para la esterificación, para lo cual se trabaja según métodos de por sí conocidos en la literatura (véase por ejemplo Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Tomo VI/2, páginas 452-464 (1963), y Tomo XII/2, páginas 143-210 (1964), editor Georg Thieme, Stuttgart, así como la solicitud de patente alemana M 63973 IV/b12 qu). 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 hidroxilo y a continuación eliminar hidrolítica o hidrogenolíticamente, en los ésteres así obtenidos, los grupos bloqueados existentes. Seguidamente se puede transformar los ésteres de ácido sulfúrico o bien de ácido fosfórico obtenidos, mediante tratamiento con bases, en sus sales metálicas o bien anónicas tolerables fisiológicamente.
- 5.
- 10.
- 15.

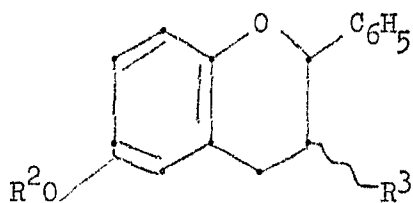
- Por último es posible transformar compuestos básicos de la fórmula I, mediante tratamiento con ácidos, en sus sales de adición de ácido tolerables fisiológicamente. Para esta reacción pueden entrar en consideración aquellos ácidos que forman sales que no son peligrosas fisiológicamente. Así se pueden utilizar ácidos orgánicos e inorgánicos, como por ejemplo ácidos carboxílicos o sulfónicos mono- o polibá-
- 20.
- 25.



sicos, alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido pivalínico, ácido dietilacético, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, 5. ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácidos aminocarboxílicos, ácido sulfamínico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilpropiónico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido metansulfónico, ácido naftalin-mono- 10. sulfónico, ácido naftalin-disulfónico. ácido sulfúrico, ácido nítrico, hidrácidos, como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, o ácidos fosfóricos, como ácido ortofosfórico, etc.

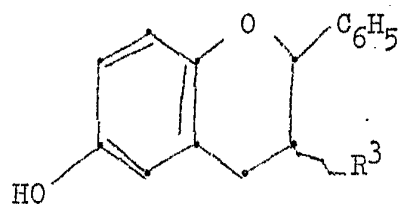
15. Se obtiene una transformación de flavanos básicos de la fórmula I en sus derivados amónicos cuaternarios tolerables fisiológicamente, mediante tratamiento con agentes de alquilación, como yoduro metílico, sulfato dimetílico, bromuro etílico, yoduro etílico.

20. De preferencia se pueden obtener, según la invención, compuestos de las fórmulas siguientes (así como eventualmente sus óstores, sales de adición de ácido y derivados amónicos cuaternarios):



V

5.



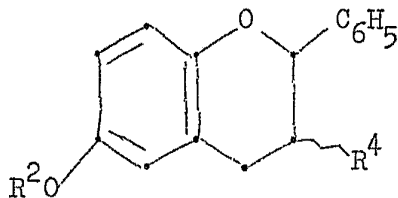
VI

10.

en las que

R^3 significa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, n-amilo, isoamilo, n-hexilo, isohexilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, n-amiloxi, isoamiloxi, n-hexiloxi o isohexiloxi;

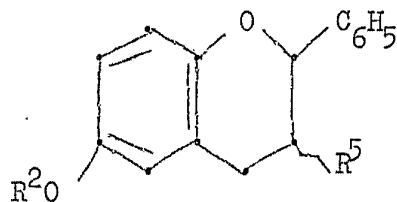
15.



VII

en la que

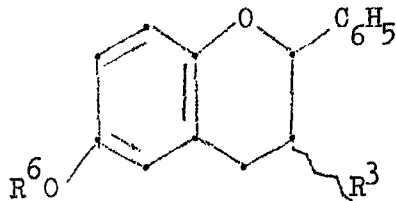
5. R^4 significa alkilo con 1-6 átomos de carbono;



VIII

en la que

15. R^5 significa alcoxi con 1-6 átomos de carbono;



IX

5. en la que

R^6 significa H, o $R^7-(CH_2)_n-$

R^7 significa dimetilamino, dietilamino, pirrolidino, piperidino o norfolino, y

n significa 2 o 3.

10. Los nuevos compuestos se pueden colocar en mezcla con vehículos para medicamentos usuales en la medicina humana y veterinaria. Como sustancias de vehículo pueden entrar en consideración aquellas materias orgánicas o inorgánicas, que son apropiadas para la aplicación parentética, entérica o tópica y que no entran en reacción con los nuevos compuestos, como por ejemplo agua, aceites vegetales, polietilenglicoles, gelatinas, lactosa, almidón, estearato magnésico, talco, vaselina, colosterina, etc. Para la aplicación parentérica se utilizan, en especial soluciones, de preferencia

15.



- soluciones oleosas o acuosas, así como suspensiones o emulsiones. Para la aplicación entérica pueden utilizarse tabletas o grageas, para la aplicación tópica pomadas o cremas, que eventualmente están esterilizadas o tratadas con materias auxiliares, como agentes de conservación, estabilización, humectantes o sales para influir en la presión osmótica o con sustancias tampón.
- 5.

Los nuevos derivados de flavano se administran en una dosificación de 1 a 500 mg por unidad de dosificación.

10.

EJEMPLO 1.

15.

a) 10,8 g de cloruro de 3-metil-6-hidroxi-flavilio se hidrogenan catalíticamente en 300 cc de metanol, en presencia de platino (preparado mediante hidrogenación de 1 g de bióxido de platino). Después de 37 minutos se fijan 1,955 litros de hidrógeno. Se interrumpe la hidrogenación. La suspensión se trata con 10 cc de piridina, el platino se filtra y lo filtrado se concentra hasta sequedad bajo presión reducida, con lo que se obtiene el 2,3-cis-3-metil-6-hidroxi-flavano bruto.

19 OCT. 1966

19



Se obtienen análogamente:

- el 2,3-cis-3-etil-6-hidroxi-flavano,
- el 2,3-cis-3-n-propil-6-hidroxi-flavano,
5. el 2,3-cis-3-metoxi-6-hidroxi-flavano, de punto fusión
182-185° (en metanol),
- el 2,3-cis-3-etoxi-6-hidroxi-flavano.
- b) 9,5 g de 2,3-cis-3-metil-6-hidroxi-flavano bruto
se tratan con 50 cc de piridina absoluta y luego bajo refri-
geración con 50 cc de anhídrido acético. Se deja reposar
durante la noche a temperatura ambiente, se vierte en agua
10. helada, se extrae con cloroformo, se separa las fases, se
seca y destila el cloroformo. El residuo se cromatografía
con 150 g de gel síliceo en benceno, con lo que se obtiene
9,3 g de 2,3-cis-3-metil-6-acetoxi-flavano como resina in-
colora.
15. Se prepara análogamente a partir de los correspon-
dientes compuestos 6-hidroxi brutos:
- el 2,3-cis-3-etil-6-acetoxi-flavano,
- el 2,3-cis-3-n-propil-6-acetoxi-flavano,
- el 2,3-cis-3-metoxi-6-acetoxi-flavano,
20. el 2,3-cis-3-etoxi-6-acetoxi-flavano.



- c) 9,3 g de 2,3-cis-3-metil-6-acetoxi-flavano se agitan a temperatura ambiente durante 90 minutos en 167 cc de lejía potásica metanólica al 5%. Se vierte en 1,7 litros de agua fría, se acila con 21 cc de ácido clorhídrico concentrado y se elabora con cloroformo en forma usual. El 2,3-cis-3-metil-6-hidroxi-flavano obtenido recristaliza en éter/hexano, punto de fusión 130-131°.

Se obtienen análogamente:

10. el 2,3-cis-3-etil-6-hidroxi-flavano, punto de fusión 48-53° (en pentano; purificado antes cromatográficamente en gel silíceo con benceno/cloroformo),
- el 2,3-cis-3-n-propil-6-hidroxi-flavano, punto de fusión 78-80° (en éter/pentano),
15. el 2,3-cis-3-metoxi-6-hidroxi-flavano, punto de fusión 182-185° (en metanol),
- el 2,3-cis-3-etoxi-6-hidroxi-flavano, punto de fusión 146 - 147° (en éter).
- 20.

EJEMPLO 2.

- 2 g de 3-metoxi-6-hidroxi-2-flavono se hidrogenan en presencia de 500 mg de níquel Raney en 15 cc de etanol. Se filtra el catalizador tras fijación de 1 mol de hidrógeno y el disolvente se elimina bajo presión reducida, con lo
- 25.



que se obtiene 2,3-cis-3-metoxi-6-hidroxi-flavano, punto de fusión 182-185°.

EJEMPLO 3.

5. Análogamente al ejemplo 2, se hidrogena 1 g de 3-metoxi-6-hidroxi-3-flavono para llegar al 2,3-cis-3-metoxi-6-hidroxi-flavano (punto de fusión 182-185°).

EJEMPLO 4.

10. Una solución de 1.5 g de 3-metoxi-6-isoamiloxi-flavanona en 2 cc de etandiol y 2 cc de eterato de trifluoruro de boro se deja reposar durante 15 minutos a temperatura ambiente, y luego durante la noche tras adición de 20 cc de cloroformo. La mezclareaccional se diluye con 200 cc de cloroformo, se lava con agua y solución de cloruro sódico
15. y se seca sobre sulfato sódico. El residuo obtenido tras eliminación del cloroformo se disuelve en 300 cc de etanol absoluto y se hierve a reflujo durante 10 horas con níquel Raney activado. Tras filtrar el catalizador se concentra la solución a 20 cc. Con ello se obtiene el 2,3-trans-3-metoxi-
20. -6-isoamiloxi-flavano.

1900



EJEMPLO 5.

2,4 g de 2,3-trans-3-metil-4,6-dihidroxi-flavano se disuelven en 100 cc de dioxano, se trata con 1,2 g de cloruro de paladio y se hidrogena a temperatura ambiente. Tras fijar la dosis calculada de hidrógeno se interrumpe la hidrogenación, se filtra el catalizador, se concentra la solución de dioxano bajo presión reducida, se diluye con agua y se concentra de nuevo para eliminar el dioxano restante. El producto bruto recristaliza en etanol, con lo cual se obtiene el 2,3-trans-3-metil-6-hidroxi-flavano.

EJEMPLO 6.

4 g de hidroquinona, 8 g de 1-fenil-2-metil-3-bromopropeno y 5 g de cloruro de cinc se hierven a reflujo durante 6 horas en 55 cc de benceno absoluto. Luego se deja enfriar, la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se elimina bajo presión reducida. El producto bruto se cromatografía en 20 g de óxido de aluminio, con lo que se obtiene el 2,3-trans-3-metil-6-hidroxi-flavano.

EJEMPLO 7.

2 g de 1-fenil-2-metil-3-(2'-hidroxi-5'-metoxifenil)propanol se calientan hasta ebullición, bajo reflujo durante



4 horas en 10 cc de ácido clorhídrico metanólico al 2%. A continuación se concentra bajo presión reducida, con lo que se obtiene el 2,3-trans-3-metil-6-metoxi-flavano.

EJEMPLO 8.

5. 2 g de 1-fenil-2-metil-3-(2',5'-dinetoxifenil)-propanol se hierven a reflujo durante 2 horas con una solución de ácido bromhídrico al 5% en 50 cc de ácido acético glacial. Luego la mezcla se vierte en agua, se extrae con cloroformo, el extracto se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, y se evapora hasta sequedad, con lo que se obtiene el 2,3-trans-3-metil-6-hidroxi-flavano.

EJEMPLO 9.

15. 2 g de cloruro 1-fenil-2-metil-3-(2'-hidroxi-5'-metoxifenil)-propílico se disuelven en frío en 200 cc de lejía de sosa al 5% y a continuación se calienta en el baño de vapor, con lo que se obtienen el 2,3-cis-3-metil-6-metoxi-flavano y el 2,3-trans-3-metil-6-metoxi-flavano, que puede separarse mediante cromatografía en gel silíceo.



EJEMPLO 10.

3 g de cloruro 3-fenil-3-p-anisiloxi-2-metil-propílico y 0,3 g de tetracloruro de estaño se calientan a 200°C durante 6 horas en el tubo cerrado a la lámpara. Tras el enfriado se elabora con éter y ácido clorhídrico acuoso, la fase de éter se lava con solución de sosa, se seca sobre sulfato sódico, se extrae el disolvente bajo presión reducida y el producto bruto recristaliza en metanol, con lo que se obtiene el 2,3-trans-3-metil-6-metoxi-flavano.

10. EJEMPLO 11.

3 g de 3-fenil-3-p-anisiloxi-2-metil-propanol se calientan a 200°C durante 30 minutos con 0,3 g de cloruro de cinc en el tubo cerrado a la lámpara, y tras el enfriado se elabora como en el ejemplo 10, con lo que se obtiene el 2,3-trans-3-metil-6-metoxi-flavano.

EJEMPLO 12.

a) 5 g de 2,3-cis-3-metoxi-6-hidroxi-flavano y 20 g de cloruro 3-dimetilaminopropílico se hierve bajo agitación durante 20 horas con 5,7 g de carbonato potásico exento de agua en 100 cc de acetona absoluta. Se concentra, se adiciona agua y éter, las capas se separan, se secan sobre hidróxi-

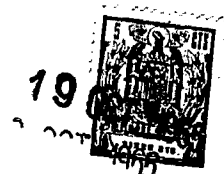


do potásico, se concentra y se cromatografía en óxido de aluminio. Con cloroformo se eluye el 2,3-cis-3-metoxi-6--(3-dimetilamino-propoxi)-flavano.

- b) 2 g de 2 3-cis-3-metoxi-6-(3-dimetilaminopropoxi)-
5. -flavano se disuelven en un poco de etanol y se tratan con ácido clorhídrico etanólico en exceso. El clorhidrato de la base, que precipita, se aísla mediante filtración.

Análogamente se puede preparar el bromhidrato correspondiente mediante utilización de ácido bromhídrico.

10. c) 0,5 g de cis-3-metoxi-6-(3-dimetilaminopropoxi)-flavano se disuelven en éter y se tratan con yoduro metílico en exceso. Se deja reposar la preparación durante 24 horas a temperatura ambiente, se elabora en forma usual y el metoyoduro de la base recristaliza en metanol.
15. d) En 15 cc de piridina seca, calentada a 90° se introducen bajo agitación 3 g de 2,3-cis-3-metoxi-6-hidroxi-flavano y 4 g de ácido amidosulfónico y se mantiene a 90° durante 3 horas. Tras el enfriado se adicionan 50 cc de éter absoluto. La capa de éter se decanta y el precipitado que permanece se trata con una mezcla de 45 cc de lejía de sosa al 12% y 30 cc de piridina seca, con lo que se forman dos capas. La capa de piridina se separa, se lava dos veces con un poco de éter, se fija en metanol, se concentra y el residuo se trata con etanol. La parte no disuelta se succio-
- 20.



na, la solución se filtra sobre óxido de aluminio básico. De lo filtrado concentrado cristaliza la sal sódica del éster del ácido 2,3-cis-3-metoxi-6-hidroxi-flavano-6-sulfúrico. Tras recristalización en metanol/etanol funde a 192-195°.

5. EJEMPLO 13.

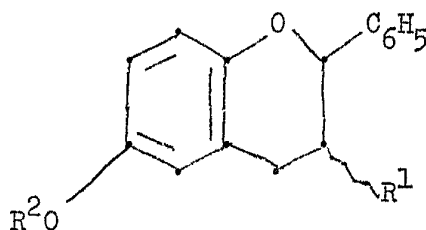
Análogamente al ejemplo 1a) se obtiene mediante hidrogenación de cloruro de 3-n-amil-6-hidroxi-flavilio, el 2,3-cis-3-n-amil-6-hidroxi-flavano de punto de fusión 102-103° (en éter/pentano).



N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad alemana nº M 67 001 IVb/12qu del 20 de Octubre de 1965:

1. Procedimiento para la preparación de derivados de flavano 3,6-disustituídos, de la fórmula I



en la que

10. R^1 significa alkilo o alcoxi con 1-6 átomos de carbono, y

1900



R^2 significa hidrógeno, alquilo con 1-6 átomos de carbono o $-(CH_2)_n-NR'R''$,

R' y R'' significa metilo, etilo o junto con el átomo de nitrógeno, pirrolidino, piperidino o morfolino, y

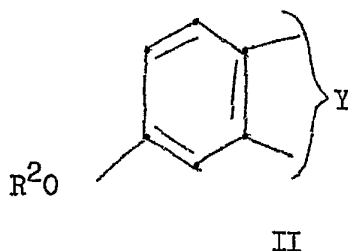
5.

n significa 2 o 3

así como eventualmente los ésteres, las sales de adición de ácido y los derivados amónicos cuaternarios de tales compuestos, caracterizado porque un compuesto de la fórmula II

10.

15.

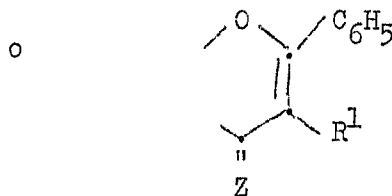
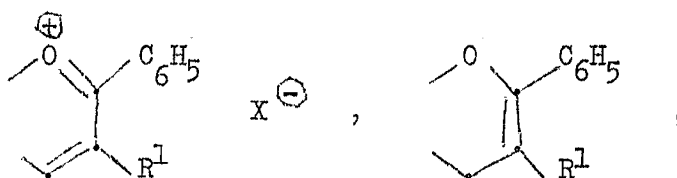


en la que

Y significa



5.



X^- significa un anión de un ácido fuerte

Z significa H, OH o =O,

R^1 y R^2 tienen la significación indicada, y en donde también puede estar presente un grupo hidroxifenólico en forma bloqueada,

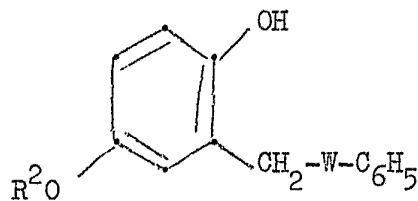
5.

se trata con agentes reductores,



porque un compuesto de la fórmula III

5.



III

10.

en la que

W significa $-CR^1=CH-$ o $-CHR^1-CHX^1-$

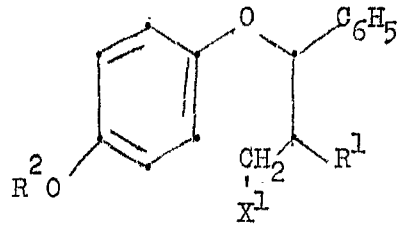
X^1 significa OH o Hal y

Hal significa Cl, Br o J,

15.

R^1 y R^2 tienen la significación indicada y también puede estar presente un grupo hidroxí fenólico en forma bloqueada,

o un compuesto de la fórmula IV



IV

en la que

5. R^1 , R^2 y X^1 tienen la significación indicada, se trata con agentes ciclizantes, que desdoblan eventualmente HX^1 , y/o porque eventualmente se saponifica en un compuesto de la fórmula I, según métodos de por sí conocidos, un grupo hidroxil esterificado o se alquila o acila un grupo hidroxil libre mediante tratamiento con agentes alquilantes o acilantes
10. y/o porque eventualmente se transforma en compuestos de la fórmula I, mediante tratamiento con ácidos o bien agentes alquilantes, en sus sales de adición de ácido o bien compuestos amónicos cuaternarios tolerables fisiológicamente.
- 15.



2. Procedimiento para la preparación de derivados de flavano 3,6-disustituídos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 38 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 9 OCT. 1966

p.a. JAIME ISERN

Firmado: LUIS REY PADILLA