

P.- 38.425

r-67.953

6 JUN 1968



354735

Memoria descriptiva

para solicitar PATENTE DE INVENCION

por 20 años

a nombre de E. MERCK AKTIENGESELLSCHAFT

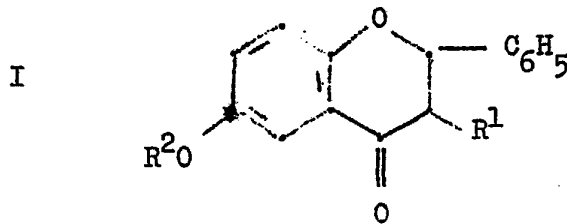
entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

con domicilio en Frankfurter Strasse 250, Darmstadt, República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 3-ALCOHIL-FLAVANONAS"



Se ha encontrado que las 3-alcoholflavanonas de la fórmula I



en la que R_1 significa alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono; R^2 significa hidrógeno, alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono o $Z-(CH_2)_n-$; Z significa dialcoholamino con 2 a 6 átomos de carbono, pirrolidino, piperidino o morfolino; y n significa 2 o 3, así como sus ésteres, sales por adición de ácido y sales de éster y derivados de amonio cuaternario, poseen valiosas propiedades farmacológicas. Por lo tanto, pueden ser utilizados en calidad de medicamentos. Especialmente muestran una acción que disminuye el nivel de colesterol, sin producir, sin embargo, como los agentes conocidos que disminuyen el nivel de colesterol, por ejemplo 22,25-diazacolesterol, triparanol, deshidroepiandrosteron-3-dietilaminoetiléter, un enriquecimiento antifisiológico de desmosterol o de 7-deshidrocolesterol en los esteroides del suero o del hígado. Además, las nuevas 3-alcoholflavanonas muestran actividades estrógenas y antifertilidad (anticonceptivas).

En particular, por ejemplo una administración oral de 50 mg/kg de cada uno de los compuestos citados condujo a las disminuciones porcentuales siguientes en el nivel de colesterol de ratas (para la metodología véase Counsell y otros, J. med. pharm. Chem. 5, 720, 1224 (1962)):

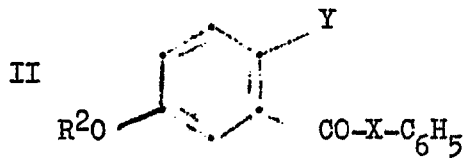


	Sal de sodio de 3-metil-6-hidroxi-flava-	
	non-6-sulfato (A)	86%
	3-metil-6-hidroxi-flavanona	42%
	3-n-propil-6-hidroxi-Flavanona	37%
5	Mezcla cis-trans de 3-n-propil-6-hidro-	
	xi-flavanon-6-nicotinatos (B)	36%

Al mismo tiempo, los compuestos son bien compatibles. Sus toxicidades son extraordinariamente bajas. Por ejemplo, la DL₅₀ del compuesto A está por encima de 3,2 g/kg, y la del compuesto B está por encima de 6,4 g/kg (determinada oralmente en ratas).

Los compuestos de la fórmula I pueden ser utilizados además en calidad de productos intermedios para la preparación de otros medicamentos.

El objeto del invento es un procedimiento para la preparación de 3-alcoholflavanonas de la fórmula I, que consiste en tratar con agentes de cierre de ciclo una cetona, eventualmente producida "in situ", de la fórmula



en la cuál X significa CR¹ = CH-, o -CHR¹-CHY-; Y significa OH, Cl, Br o I; R¹ y R² tienen los significados indicados y en que también pueden estar presentes grupos hidroxil en forma funcionalmente modificada, y porque eventualmente se pone en libertad, en el producto obtenido, de acuerdo con métodos de por sí conocidos, un grupo hidroxil funcionalmente modificado por tratamiento



con agentes hidrolizantes o hidrogenolizantes, y/o se esterifica o alcohola eventualmente en varias etapas un grupo hidroxilo libre por tratamiento con agentes esterificantes o alcoholantes, y/o porque se convierte eventualmente a los compuestos de la fórmula I en sus sales por adición de ácido o sales de éster o compuestos de amonio cuaternario fisiológicamente compatibles, por tratamiento con ácidos o bases o agentes alcoholantes.

En calidad de grupos alcoholilo posibles en los radicales R^1 y R^2 se citarán por ejemplo: metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, secbutilo, isobutilo, ter-butilo, n-amilo, isoamilo, n-hexilo, isohexilo.

Como grupos $Z-(CH_2)_n$ en el radical R^2 se han de mencionar sobre todo: 2-dimetilaminoetilo, 2-dietilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, 3-dietilaminopropilo, 2-pirrolidinoetilo, 2-piperidinoetilo; 2-morfolinoetilo, 3-pirrolidinopropilo, 3-piperidinopropilo, 3-morfolino propilo.

Como ésteres de dichos compuestos de fórmula I, en los que $R^2 = H$, se consideran sobre todo los acilatos inferiores, en los que el grupo acilo contiene 1 a 6 átomos de carbono. En particular, ésteres típicos son los formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, isobutiratos, valerianatos, isovalerianatos, trimetilacetatos, caproatos, isocaproatos y además, por ejemplo, los nicotinatatos, isonicotinatatos, dietilaminoacetatos y sus sales por adición de ácido, principalmente sus clorhidratos. Son especialmente importantes los ésteres de ácido sulfúrico y de ácido fosfórico y sus sales metálicas, especialmente de metales alcalino (por ejemplo sodio) y sa-



les de amonio, fisiológicamente compatibles, ya que con ellas se presentan derivados de los compuestos de la fórmula I solubles en agua y por lo tanto terapéutica - mente aplicables de forma especialmente buena.

5 La expresión "sales de éster" deberá incluir, en el marco de la presente solicitud, las sales por adi ción de ácido de ésteres básicamente sustituidos y las sales de amonio y metálicas de ésteres ácidos.

10 En calidad de compuestos de la fórmula II se consideran sobre todo las calconas ($X = -CR^1 = CH-$).

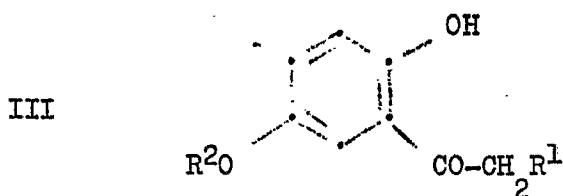
Los compuestos de la fórmula II pueden cerrar ciclo sobre todo por acción de catalizadores básicos o ácidos para formar los derivados de flavano de la fórmu la I. Preferiblemente, se utilizan, en calidad de cata-
15 lizadores, álcalis tales como hidróxido de sodio o de - potasio, amida de sodio, hidruro de sodio, sales que re accionan básicamente tales como acetato de sodio o ace- tato de potasio, carbonato de sodio o carbonato de pota- sio, soluciones tampón, por ejemplo las de ácido citri-
20 co y fosfato disódico, o fosfato de dihidrógeno y sodio o fosfato de dihidrógeno y potasio y borax, o de ácido bórico, hidróxido de sodio y cloruro de potasio, bases orgánicas tales como piperidina, piridina, tetrametil- guanidina, hidróxido de benciltrimetilamonio, ácidos mi-
25 nerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido polifosfórico; ácidos sulfónicos orgánicos tales como ácido tolueno-sul- fónico o ácido canfosulfónico.

30 El cierre de ciclo puede realizarse en presen- cia de un disolvente inerte adicional tal como metanol,



etanol, dioxano, tetrahidrofurano, éster de ácido acético, ácido acético, tetralina, benceno, tolueno y eventualmente también en mezclas de estos disolventes entre ellos o con agua. También es posible realizar un exceso del agente de cierre de ciclo en calidad de disolvente. El cierre de ciclo tiene lugar a la temperatura ambiente y puede ser acelerado por calentamiento, eventualmente hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado. El tiempo de reacción es desde algunos minutos - hasta algunos días.

Las calconas se obtienen preferiblemente, por condensación de una 2-hidroxifenil-alcohol-cetona sustituida en la posición 5 de la fórmula III



en la que R^1 y R^2 tienen los significados indicados y en que pueden estar presentes también grupos hidroxilo en forma funcionalmente modificada, con benzaldehído, o también a partir de un fenol para-sustituído y un derivado de ácido cinámico en presencia de cloruro de aluminio.

No es necesario aislar la calcona que ha de utilizarse en calidad de producto de partida, sino que se puede tratar también la mezcla de reacción de la cetona III y benzaldehído directamente con el agente de cierre de ciclo.

Una forma de realización especialmente preferida del invento consiste en tratar una mezcla de la ce



tona III y benzaldehído con bases tales como NaOH, KOH o piperidina. En este caso, la base sirve tanto en calidad de agente de condensación en la formación de calcona como también en calidad de agente de cierre de ciclo. La reacción puede tener lugar con o sin presencia de un disolvente inerte adicional. Disolventes preferidos son alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, isopropanol o ter-butanol. La reacción se finaliza convenientemente por calentamiento durante varias horas.

Cetonas típicas de la fórmula III son 2,5-dihidroxifenil-etilcetona(-propiofenona), -propilcetona(-butirofenona), -n-butil cetona, -isobutil cetona, n-amilcetona, isoamilcetona, n-hexilcetona, -isohexilcetona, -n-heptilcetona, e-isoheptilcetona.; 2-hidroxi-5-metoxifenil-etilcetona, -propilcetona, -n-butilcetona e -isobutilcetona, 2-hidroxi-5-etoxifenil-etilcetona, -propilcetona, -n-butil cetona e iso-butil cetona, 2-hidroxi-5-n-propoxifenil-etilcetona, -propilcetona, -n-butilcetona e -isobutilcetona; 2-hidroxi-5-isopropoxifenil-etilcetona, -propilcetona, -n-butilcetona, e isobutilcetona, 2-hidroxi-5-isobutoxifenil-etilcetona, -propilcetona, -n-butilcetona e -isobutilcetona.

En las reacciones precedentemente descritas de los compuestos de las fórmulas II o III es posible que estén presentes grupos hidroxifenólicos en forma funcionalmente modificada. Bajo las condiciones de la condensación dichos grupos hidroxí funcionalmente modificados pueden



ser puestos en libertad. Así, se puede cerrar ciclo, en medio ácido o alcalino, en compuestos en los que están presentes grupos hidroxil protegidos en forma de tetrahidropiranyl-éter; en el caso de un cierre de ciclo alcalino, el grupo hidroxil puede ser puesto en libertad por subsiguiente corta puesta en ebullición con ácido. Los compuestos con grupos hidroxil protegidos en forma de éster pueden ser condensados también en medio ácido o alcalino, pudiendo ser saponificado el grupo éster.

Además son apropiados, en calidad de grupos protectores, grupos éter, tal como benzil-éter o metil-éter. La separación de dichos éteres puede tener lugar, por ejemplo, si se utiliza en calidad de agente de cierre de ciclo ácido bromhídrico, bajo condiciones tales que bajo ellas tiene lugar de forma conocida una separación de fenol éter.

Siempre que en el producto de cierre de ciclo obtenido estén presentes todavía grupos hidroxil modificados funcionalmente, éstos son liberados de acuerdo con métodos de por sí conocidos por tratamiento con agentes hidrolizantes o hidrogenolizantes. Así, por ejemplo, es posible hidrolizar un grupo hidroxil esterificado por tratamiento con agentes básicos o ácidos. En calidad de bases se consideran principalmente hidróxidos de sodio o de potasio acuosos, acuoso-alcohólicos o alcohólicos, y en calidad de ácidos se consideran sobre todo ácido clorhídrico y ácido sulfúrico. Los benziléteres pueden ser separados por hidrogenólisis en presencia de catalizadores de metal noble, por ejemplo de paladio y carbono, poniéndose en libertad el grupo hidroxil de que se



trata.

Además, es posible esterificar o alcoholizar un grupo hidroxil libre.

Una esterificación de grupos hidroxil puede realizarse, por ejemplo, calentando con un anhídrido o halogenuro de un ácido carboxílico que posee preferiblemente 1 a 6 átomos de carbono. Ácidos típicos son ácido acético, propiónico, butírico, isobutírico, valerianico, isovalerianico, caproico, nicotínico o isonicotínico. La esterificación se realiza convenientemente en presencia de una base tal como piridina o de una sal alcalina del ácido correspondiente o también de una pequeña cantidad de ácido mineral tal como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico.

Para la preparación de los ésteres de ácido sulfúrico o de ácido fosfórico de los compuestos de fórmula I ($R^2 = H$) se hace reaccionar a éstos con ácido sulfúrico, con ácido fosfórico o con un derivado de estos ácidos apropiado para la esterificación, trabajándose de acuerdo con métodos de por sí conocidos a partir de la bibliografía.

También es posible realizar la reacción con un derivado de ácido sulfúrico o ácido fosfórico en el cual estén bloqueados uno o dos grupos hidroxil, y eliminar hidrolíticamente o hidrogenolíticamente a continuación los grupos protectores presentes en los ésteres así obtenidos. Finalmente, se puede transformar a los ésteres obtenidos de ácido sulfúrico o de ácido fosfórico en sus sales metálicas o sales de amonio fisiológicamente compatibles, por tratamiento con bases.



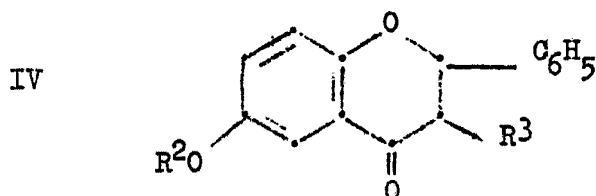
Una alcoholación puede realizarse por ejemplo por reacción con halogenuros o sulfatos de alcohol, o ésteres de alcohol inferior, cuyos grupos alcohol poseen 1 a 6 átomos de carbono. Para la preparación del -
5 dialcoholaminoalcohol-éter se utilizan halogenuros o sulfatos de dialcoholaminoalcohol, o ésteres de dialcoholaminoalcohol inferiores, cuyo grupo dialcoholaminoalcohol posee 4 a 8 átomos de carbono. Generalmente, se trabaja en presencia de álcalis tales como hidróxido o
10 carbonato de sodio o de potasio, pudiendo estar también presente uno de los disolventes inertes usuales. Correspondientemente, los compuestos de partida pueden ser hechos reaccionar con yoduro de metilo, sulfato dimetilico, halogenuros de etilo, de propilo, de isopropilo, de
15 butilo, de isobutilo, de amilo y de isoamilo, halogenuros de 2-dimetilaminoetilo, de 2-dietilaminoetilo, de 2-(metiletilamino)-etilo, de 2-pirrolidinoetilo, de 2-piperidinoetilo, de 2-morfolinoetilo, de 3-dimetilaminopropilo, de 3-dietilaminopropilo, de 3-pirrolidinopropilo,
20 de 3-piperidinopropilo o de 3-morfolinopropilo, o también con los correspondientes alcoholes. En calidad de halogenuros, son apropiados los cloruros, bromuros y yoduros. Las eterificaciones pueden realizarse, por ejemplo, según los métodos de una síntesis de Williamson, partiéndose de los correspondientes fenolatos alcalinos.
25 Sin embargo, también es posible hacer reaccionar los fenoles libres con los correspondientes alcoholes o aminoalcoholes sustituidos en presencia de catalizadores ácidos tales como ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido para-toluenosulfónico.
30



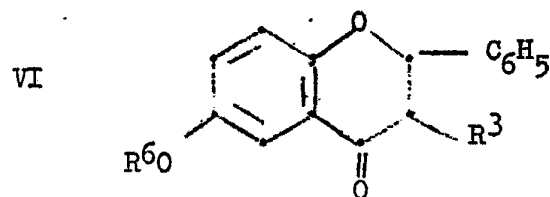
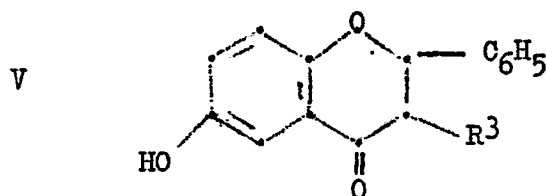
Además es posible transformar los compuestos básicos de la fórmula I en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles por tratamiento con ácidos. Para esta reacción se consideran ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo ácidos carboxílicos o sulfónicos, monobásicos o polibásicos, alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido piválico, ácido dietilacético, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácidos aminocarboxílicos, ácido sulfámico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilpropiónico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido metanosulfónico, ácidos naftaleno-monosulfónicos o naftaleno-disulfónicos, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácidos halohídricos tales como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, o ácidos fosfóricos, tales como ácido ortofosfórico.

Una transformación de flavanos básicos de la fórmula I en sus derivados de amonio cuaternario fisiológicamente compatibles es posible por tratamiento con agentes de alcoholación, tales como yoduro de metilo, sulfato de dimetilo, bromuro de etilo y yoduro de etilo.

Preferiblemente, se pueden obtener, de acuerdo con el invento, compuestos con las siguientes fórmulas (así como eventualmente sus ésteres, sales por adición de ácido y derivados de amonio cuaternario).



en que R³ significa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, n-amilo, isoamilo, n-hexilo o isohexilo;



5 en que R⁶ significa H o R⁷-(CH₂)_n, y R⁷ significa dimetilamino, dietilamino, pirrolidino, piperidino, o morfolino.

10 Los nuevos compuestos pueden utilizarse en mezcla con vehículos usuales para medicamentos en la medicina humana o veterinaria. En calidad de sustancias de vehículo se consideran las sustancias orgánicas o inorgánicas que son apropiadas para la aplicación parenteral, enteral o tópica y que no entran en reacción con los nuevos compuestos, tales como por ejemplo agua, aceites vegetales, polietilen-glicoles, gelatina, lactosa, almidones, estearato de magnesio, talco, vaselina, colesterol, etc. Para la aplicación parenteral sirven especialmente

15



soluciones, preferiblemente soluciones oleosas o acuosas, así como suspensiones o emulsiones. Para la aplicación enteral pueden utilizarse además tabletas o grageas, y para la aplicación tópica ungüentos o cremas, que eventualmente están esterilizadas o mezcladas con agentes auxiliares, tales como agentes de conservación, de estabilización o de humectación o con sales para influir sobre la presión osmótica, o con sustancias tampón.

10 Las nuevas 3-alcoholflavanonas son administradas preferiblemente en una dosis de 1 a 500 mg por unidad de dosificación.

Ejemplo 1.

15 a) 1 g de benzaldehído y 1,6 g de 2,5-dihidroxi-propiofenona son puestos en ebullición durante 15 horas en 8 ml de piperidina anhidra y 14 ml de etanol absoluto. Se introduce con agitación en agua helada, se acidifica con ácido clorhídrico y se extrae con cloroformo. La fase orgánica es lavada con agua, es secada sobre sulfato de sodio y es concentrada por evaporación hasta sequedad. A partir de benceno cristaliza 3-metil-20 -6-hidroxi-flavanona, p. de f. 174-176°C.

Análogamente, a partir de las correspondientes 2,5-dihidroxi-fenil-alcohol-cetonas, se obtiene:

25 3-etil-6-hidroxi-flavanona, p. de f. 147-149°C
3-n-propil-6-hidroxi-flavanona, p. de f. 145-146°C
3-isopropil-6-hidroxi-flavanona;
3-n-butil-6-hidroxi-flavanona;
3-isobutil-6-hidroxi-flavanona;
30 3-n-amil-6-hidroxi-flavanona;
3-isoamil-6-hidroxi-flavanona
3-n-hexil-6-hidroxi-flavanona;
3-isoheptil-6-hidroxi-flavanona.

b) Una solución de 1 g de 3-etil-6-hidroxi-fla



vanona en 20 ml de acetona es mezclada con una solución
etérea de 5 g de cloruro de dietilaminoetilo y 1 g de
carbonato de potasio anhidro, es puesto a ebullición du-
rante 20 horas, después es introducido con agitación en
5 agua y es extraído con cloroformo. El extracto es lavado
con agua, es secado sobre sulfato de sodio y es concen-
trado por evaporación hasta sequedad, el residuo es di-
suelto en etanol, y la solución es mezclada con ácido
oxálico disuelto en etanol. Después de algún reposo, cris-
10 taliza el oxalato de 3-etil-6-(2-dietilaminoetoxi)-flava-
nona, p. de f. 134-135°C.

Análogamente, se obtiene clorhidrato de 3-me-
til-6-(2-dietilaminoetoxi)-flavanona, p. de f. 168-170°C.

c) Una solución de 1 g de 3-metil-6-hidroxi-fla-
15 vanona en 6 ml de piridina es mezclada a 90°C con 1,1 g
de ácido amidosulfónico y es agitado durante 3 horas a
90°C. Se enfría, se lava con 30 ml de éter, se mezcla la
fase piridínica con 17 ml de lejía de sosa al 12% y con
12 ml de piridina, se separa, se lava nuevamente con éter
20 y se concentra por evaporación. A partir de etanol cris-
taliza la sal de sodio del 3-metil-6-hidroxi-flavanon-
-6-éster de ácido sulfúrico, p. de f. 178-180°C.

d) 1 g de 3-n-propil-6-hidroxi-flavanona es
calentado sobre el baño de vapor de agua durante 30 mi-
25 nutos en una mezcla de 5 ml de piridina anhidra y 5 ml
de cloruro de ácido nicotínico. Se vierte en agua, se
filtra con succión, se seca, se disuelve en un poco de
etanol y se precipita con ácido clorhídrico etérico el
clorhidrato del éster de ácido nicotínico de la 3-n-pro-
20 pil-6-hidroxi-flavanona. P. de f. 168-170°C. La base li-



bre se obtiene a partir del clorhidrato con lejía de sosa y es separada por cristalización fraccionada a partir de metanol en cis-(p. de f. 131-133°C) y trans-(p. de f. 90-92°C)- 3-n-propil-6-hidroxi-flavanona-6-nicotinato.

5 e) 1 g de 3-metil-6-hidroxi-flavanona es calentado hasta 50°C durante 5 horas en 5 ml de piridina y 5 ml de anhídrido acético. Después de enfriar, se añade agua y cloroformo, se separa, se lava varias veces la capa clorofórmica con agua, y se separa por destilación el cloroformo.

10

Se obtiene 3-metil-6-acetoxi-flavanona, p. de f. 127-129°C (en metanol).

f) En una solución de 20 ml de oxiclورو de fósforo en 210 ml de piridina absoluta se disuelven bajo agitación a 5°C, en el espacio de 15 minutos, 7,5 g de 3-metil-6-hidroxi-flavanona y se añaden gota a gota a 100 ml de piridina. Se deja reposar a la temperatura ambiente durante la noche, se vierte sobre una mezcla de hielo y ácido clorhídrico concentrado y se calienta durante 90 minutos en el baño de vapor de agua. Después de enfriar, se extrae con acetato de etilo, se lavan los extractos con ácido clorhídrico diluido, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, se separa por destilación el disolvente y se obtiene 3-metil-6-hidroxi-flavanon-6-ortofosfato.

15

20

25

Ejemplo 2.

a) 1 g de alfa-benciliden-2-hidroxi-5-(2-dietilaminoetoxi)-propiofenona, obtenida por condensación de 2-hidroxi-5-(2-dietilaminoetoxi)-propiofenona con benzaldehído en lejía de sosa acuoso-metanólica a la tempe-

30



ratura ambiente, es calentada en 50 ml de etanol, en presencia de 1 g de ácido para-tolueno-sulfónico durante 2 horas a 130°C en un tubo bomba. Se enfría, se añaden lejía de sosa diluida y cloroformo, se separa, se seca la
5 capa clorofórmica sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación hasta sequedad. El residuo es disuelto en etanol, y se mezcla con ácido clorhídrico etéreo. Se obtiene clorhidrato de 3-metil-6-(2-dietil-aminoetoxi)-
-flavanona, p. de f. 168-170°C.

10 b) Se agitan 0,5 g del clorhidrato obtenido como precedentemente con 2 ml de lejía de sosa diluida y 10 ml de éter, se separan las capas, se seca la fase
etérea sobre sulfato de magnesio y se mezcla con un exceso de yoduro de metilo. El metoyoduro de 3-metil-6-(2-
15 -dietilaminoetoxi)-flavanona, precipitado después de reposar durante 24 horas, es separado por filtración.

Ejemplo 3.

1 g de 2-hidroxi-5-benciloxi-propiofenona, y 0,5 g de benzaldehído son disueltos en 10 ml de etanol,
20 son mezclados con 5 g de lejía de potasa al 50% y son agitados durante 5 minutos. Se mezcla con agua, se filtra con succión, se lava cuidadosamente con agua y se obtiene
3-metil-6-benciloxi-flavanona, la cual, sin ulterior purificación, es hidrogenolizada en 40 ml de acetato de
25 ctilo saturado con cloruro de hidrógeno en 5% de paladio sobre carbón a 35°C, hasta la absorción de la cantidad
calculada de hidrógeno. Se separa el catalizador por filtración, se elimina el disolvente y se cristaliza a partir de benceno la 3-metil-6-hidroxi-flavanona obtenida.
30 P. de f. 174-176°C.



Ejemplo 4.

Se hacen reaccionar con benzaldehído 2 g de
2-hidroxi-5-(tetrahidropirani-2-oxi)-propiofenona aná-
logamente al Ejemplo 3, y se pone a ebullición la 3-me-
5 til-6-(tetrahidropirani-2-oxi)-flavanona cruda obteni-
da durante 2 horas con ácido clorhídrico acuoso-etanó-
lico al 5%. La mezcla de reacción es introducida con
agitación en agua y es tratada como en el Ejemplo 1 a).
Se obtiene 3-metil-6-hidroxi-flavanona, p. de f. 174-
10 176°C.

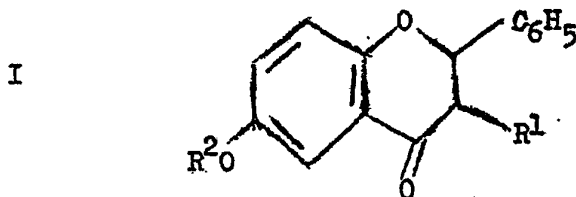


18 FNE 96

N O T A

1.- Procedimiento para la preparación de 3-alcohol-flavanonas de la fórmula I

5

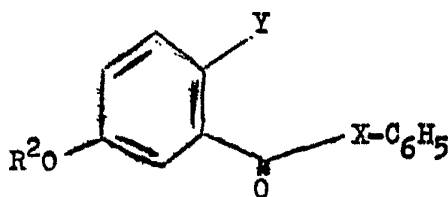


10

en la que R¹ significa alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono; R² significa H, alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono o Z-(CH₂)_n-, Z significa dialcoholamino con 2 a 6 átomos de carbono, pirrolidino, piperidino o morfolino; y n significa 2 ó 3, así como eventualmente los ésteres, las sales y los derivados de amonio cuaternario de dichos compuestos, caracterizado porque se trata con agentes de cierre de ciclo una cetona, de la fórmula II

15

20



25

en la que X significa -CR¹=CH- o -CHR¹-CHY; e Y significa OH, Cl, Br o I; R¹ y R² tienen los significados indicados, y en que pueden estar presentes también grupos hidroxil en forma funcionalmente modificada, y porque eventualmente se ponen en libertad un grupo hidroxil

30



funcionalmente modificado en el producto obtenido, por
tratamiento con agentes hidrolizantes o hidrogenolizan
tes, y/o se esterifica o alcoholila, un grupo hidroxili
bre por tratamiento con agentes esterificantes o alco
hilantes, y/o porque se transforma eventualmente a los
5 compuestos de la fórmula I en sus sales por adición de
ácido o sales de éster o derivados de amonio cuaterna
rio fisiológicamente compatibles, por tratamiento con
ácidos, bases o agentes alcoholilantes.

10 2.- Procedimiento para la preparación de 3-
alcohol-flavenonas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que
antecede y para los fines que se han especificado.

15 Esta Memoria consta de diecinueve hojas es
critas a máquina por una sola cara.

Madrid, 8 ENE 1968

P.A.

Alfonso de Eizaburu
Por D. A. M.