

24 NOV 1977



P.- 52.668

039 10-77
Mó/nki

Int. Cl.³ C07C//A61K

408947

Memoria descriptiva

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de CHINOIN GYÓGYSZER-ÉS VEGYÉSZETI TERMÉ
KEK GYÁRA RT.

entidad húngara

establecida en 1-5, Tó utca, Budapest IV, Hungría

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS
DE FENIL-BENCIL-CETONA"
(Clase Internacional C07c, A61k)

18.11.72

- 1 -

408947

24



El encontrar modos de influir sobre el metabolismo mediante preparados inocuos o libres de numerosos efectos secundarios constituye un problema mundial.

5 Los preparados que influyen sobre el anabolismo, cuando pueden ser preparados de modo relativamente barato y no poseen ningún efecto secundario andrógeno, perjudicial para el hígado o perjudicial de cualquier otro modo, tienen una importancia económica extraordinaria para la alimentación del ganado.

10 Con compuestos de este tipo se puede acortar también el tiempo de cebado sin menoscabo de la resistencia, o a igualdad de tiempo de cebado puede lograrse un peso promedio mayor. En este caso puede mejorarse la proporción de carne a grasa, así como también la calidad de la carne y
15 en caso necesario el estado de acondicionamiento de los animales (por ejemplo la cría de caballos). Una gran ventaja de estos preparados anabólicos consiste además en que, a diferencia de los antibióticos, pueden ser administrados también a animales con estómagos de varias cavidades sin
20 que provoquen en el tracto digestivo ningún desplazamiento indeseable del equilibrio de microorganismos.

25 En la terapia humana los preparados anabólicos tienen una importancia muy grande para combatir los estados caquéxicos y distróficos, para influir sobre el enflequecimiento enfermizo, así como para mejorar el estado fí

18.11.72

408947



sico, para la vigorización de personas en convalecencia, en el caso de distrofias musculares, así como en el sector gerontológico.

5 Una desventaja muy grande de dichos preparados consistía hasta ahora en que éstos, en cualquier caso, poseían también un mayor o menor efecto andrógeno (esteroides anabólicos) y de este modo su dosificación permanente provocaba un problema muy grande tanto en la pediatría, como con pacientes femeninas, pero en muchos casos este efecto
10 secundario era indeseable para pacientes masculinos.

Provoca una gran preocupación - especialmente en los últimos tiempos - el efecto perjudicial para el hígado de los agentes anabólicos del tipo de esteroides (M. M. W. 25 : 942, 1971, M. Cruz y J. M. Francés : Anabolische Ste
15 roide und Pathologie des Geschlechtsentwicklung (esteroides anabólicos y patología del desarrollo sexual); Rev. Pediatr. 6 : 133, 1970. Coireult M.; Les anabolisants ste
roides en pédiatrie : indications, résultats, virilisation, devenir de croissance (los agentes anabólicos esteroides
20 en pediatría; indicaciones, resultados, virilización, desarrollo del crecimiento). Análisis de 175 observaciones; Protein Metabolism. Editado por Gross. F. Berlin-Springer Verlag. 162. páginas 343-449. Arias I.M.; The effects of
25 anabolic steroids on liver function (los efectos de esteroides anabólicos sobre las funciones del hígado); Geria-

18.11.72

478947

24



trics, 1971. apr. p.: 139. O. M. Sansoy, A. N. Roy y L. M. Shields: Anabolic action and side effects of oxandrolone in 34 mental patients. (acción anabólica y efectos secundarios de la oxandrolona en 34 pacientes mentales)).

5 La mayor desventaja de los preparados con efecto en sentido catabólico era hasta ahora su fuerte toxicidad (por ejemplo la tiroxina). De este modo se podía lograr más o menos la evitación de la adiposis enfermiza, o del exceso de peso indeseable, en primer término, con preparados
10 que excitaban el sistema simpático (efecto del tipo del acetodrón).

 Una enorme desventaja de los preparados terapéuticos de dicho tipo consiste en que solicitan fuertemente al corazón y a la circulación sanguínea, provocan acumulación en la circulación secundaria y los enfermos del corazón, por lo demás potencialmente adiposos sufren graves
15 daños con tal terapia.

 Por las razones antedichas se arrinconó grandemente la utilización de dichos preparados.

20 Relativamente, es todavía admisible en la mayor parte de los casos la administración de preparados que disminuye el apetito (preparados anoréxicos), pero tampoco éstos están libres de efectos secundarios indeseables.

 Por esta razón posee una gran importancia la administración terapéutica de los preparados que favorecen
25

18.11.72

478947

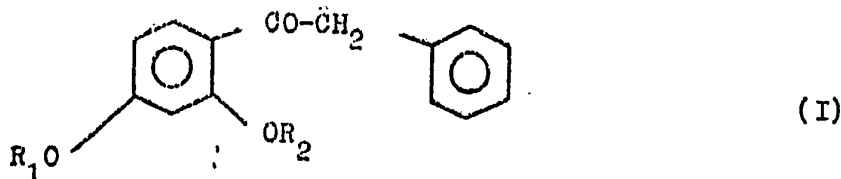


la combustión de las sustancias nutricias sin ejercer ningún efecto secundario perjudicial sobre el sistema nervioso central, sobre el hígado, o sobre otros órganos (por ejemplo sobre la circulación sanguínea).

5

El presente invento concierne a preparados, aditivos para piensos o a piensos y a preparados farmacéuticos que actúan sobre el metabolismo que están caracterizados porque como sustancia activa contienen un compuesto de la fórmula general

10



15

o sus sales (en donde R_1 y R_2 significan hidrógeno o un grupo alcoholo eventualmente sustituido).

20

Bajo la expresión "grupo alcoholo" se han de entender radicales hidrocarbonados de cadena recta o ramificada con 1 a 20 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, n-amilo, n-hexilo, hexadecilo o cetilo). Los grupos alcoholo pueden estar eventualmente sustituidos. Como sustituyentes ventajosos de los grupos alcoholo pueden citarse los siguientes radicales: fenilo, fenilo sustituido (ventajosa-

25

18.11.72

408947



mente halógenofenilo, nitrofenilo o sulfofenilo, especialmente clorofenilo), hidroxilo, alcoxi, (especialmente grupos alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, ventajosamente metoxi o etoxi).

5 El presente invento concierne también a la producción de los preparados anteriores, que se puede realizar de acuerdo con métodos de por sí conocidos.

Los siguientes compuestos de la fórmula general (I) poseen un efecto acrecentador del peso muy valioso:

- 10 2-hidroxilo-4-isopropoxi-fenil-bencil-cetona;
2-hidroxilo-4-para-clorobencil-oxifenil-bencil-cetona;
2-metoxilo-4-isopropoxi-fenil-bencil-cetona.

15 Estos producen en gallinas o en conejos un aumento de peso de 3 a 15% con una concentración en el pienso de 2 g/q después de una duración de alimentación de un mes.

También el aprovechamiento del pienso mejora de modo proporcional al efecto acrecentador del peso.

20 La mejora que se puede lograr del aumento de peso o del aprovechamiento del pienso es en el caso de cerdos de 6 a 10%, en el caso de corderos de 8 a 14%, en el caso de terneros de 10 a 12%, igualmente con una concentración en el pienso de 2 g/q.

25 Los siguientes compuestos de la fórmula general (I) provocan entre otras cosas un pronunciado efecto re-

408947

24 NOV 1972

ductor del peso:

2-n-cetiloxi-4-isopropoxi-fenil-bencil-cetona;

2-etoxi-4-hidroxi-fenil-bencil-cetona;

2-hidroxi-4-butoxi-fenil-bencil-cetona.

5 Los compuestos anteriores provocan una disminución del peso de 10 a 25% en diferentes animales de ensayo (conejos, corderos, gallinas, etc.).

10 Las sustancias con efecto anabólico, además de aumentar el efecto acrecentador del peso, elevan el peso del músculo "levator ani" en ratas castradas, sin que varíe el peso de la vesícula seminal. (Eisenberg, E., Gordan G.S.: J,J. Pharmacol. 99, 38, /1950/), detienen el efecto catabólico de la cortisona, disminuyen el consumo de oxígeno de los animales (también el de los animales tiroidec

15 tomizados) y aumentan su retención de nitrógeno. En el ensayo de la natación de ratas aumentó de modo significativo el rendimiento natatorio de las ratas cargadas, a las que se hizo nadar hasta el agotamiento, al actuar sobre ellas las bencil-fenil-cetonas. Los derivados de bencil-fenil-cetona con efecto catabólico muestran, en comparación

20 con las sustancias con efecto anabólico, a todos los respectos un efecto simétrico, con la diferencia de que no disminuyen el rendimiento muscular.

25 Es interesante el hecho de que los derivados con efecto anabólico poseen asimismo un efecto de defensa del

18.11.72

408947

24 NOV 1972



5 stress (estado reaccional del organismo al actuar estímulos sobre él). Así, por ejemplo, disminuyen en grado esencial el aumento del nivel de cortisona y aldosterona de los gallos, que habían sido sometidos a un efecto de stress por calor.

10 Los derivados de fenil-bencil-cetona de la fórmula general (I) que actúan sobre el metabolismo pueden ser considerados prácticamente como sustancias atóxicas tomando como base investigaciones toxicológicas agudas, subagudas y crónicas.

15 La combinación acrecentadora del peso del presente invento puede ser utilizada muy ventajosamente como aditivo para piensos. En este caso se añade al pienso 0,0001 - 0,1% de uno de los compuestos de la fórmula general (I), en caso deseado en la forma de una sal, después de adición de otras sustancias aditivas o sin tal adición.

20 Los compuestos de la fórmula general I son mezclados en caso deseado con otras sustancias aditivas. Como sustancias aditivas pueden utilizarse otras sustancias con efecto biológico, tales como por ejemplo vitaminas, aminoácidos, cloruro de colina, ácidos minerales o sales de ácidos orgánicos, elementos traza y otras sustancias conocidas, biológicamente importantes. El aditivo para piensos puede utilizarse ventajosamente en mezclas previas, y además en mezclas de componentes que poseen una función bio-

18.11.72

408947



lógica. Como sustancias aditivas pueden utilizarse además agentes diluyentes, disolventes, lubricantes y agentes de moldeo. El aditivo para piensos puede ser agregado al pienso en forma de polvo, gránulos, mezcla de polvos, solución, emulsión o suspensión. También pueden utilizarse mezclas bebestibles, que son agregadas al agua potable para los animales.

Para la aplicación en la terapia humana, los compuestos de la fórmula general pueden ser transformados, según los métodos conocidos de la preparación de medicamentos, en tabletas, grageas, mezclas de polvos, soluciones, emulsiones o suspensiones, principalmente para la administración por vía oral. Para la aplicación en la terapia humana, por ejemplo como agentes adelgazantes, agentes tónicos vigorizantes, agentes nutricios, así como para el tratamiento de la distrofia muscular, de la adiposis hormonal (por ejemplo el síndrome de Cushing), hipercolesterinemias, lipidemias y osteopatías, así como para la aplicación como preparado gerontológico. Igualmente pueden prepararse combinaciones que utilizan los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con el invento o sus sales, en primer término en mezclas que contienen elementos traza vitaminados, agentes antilipémicos, hipotensores u hormonas.

Objeto del invento son además nuevos compuestos de la fórmula general (I) y sus sales (en donde R_1 y R_2

18.11.72

408947

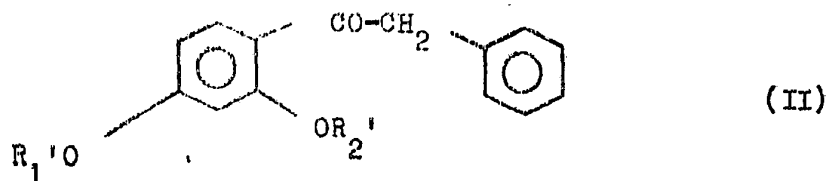


5 tienen los significados anteriores, con la condición de que caso de que R_2 sea hidrógeno, R_1 no puede ser ningún grupo metilo, etilo ni bencilo, y caso de que R_2 signifique un grupo metilo, R_1 no puede ser ningún átomo de hidrógeno ni ningún grupo metilo ni etilo).

El presente invento concierne además a un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general (I), caracterizado porque

(a) en un compuesto de la fórmula general

10



15

(en donde R'_1 y R'_2 tienen los mismos significados que R_1 o R_2 , con la condición de que al menos uno de los símbolos R'_1 o R'_2 sea hidrógeno), se transforman uno o ambos grupos hidroxilo en grupos R_1O- o R_2O- (en donde R_1 y R_2 significan grupos alcohilo eventualmente sustituidos); o

20

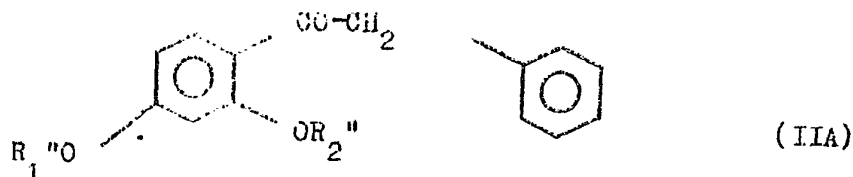
b) se somete a un compuesto de la fórmula general

25

18.11.72

- 10 -

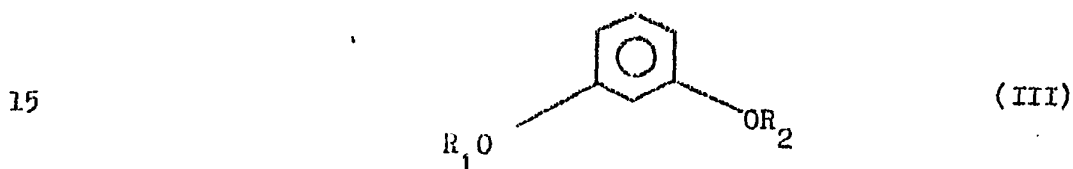
**POOR
QUALITY**



(en donde R_1 y R_2 significan grupos alcohilo eventualmen-
te sustituidos) a una desalcoholación parcial, formándose
compuestos de la fórmula general (I) (en donde uno de los
símbolos R_1 y R_2 significa hidrógeno y el otro significa
un grupo alcohilo eventualmente sustituido); o

10

c) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula
general



(en donde R_1 y R_2 tienen los significados anteriores, con
la condición de que al menos uno de estos símbolos no sea
ningún átomo de hidrógeno), con cianuro de bencilo en un
disolvente aprótico en presencia de un catalizador ácido;
o con cloruro de fenil-acetilo en un disolvente aprótico
en presencia de un ácido de Lewis, o con ácido fenilacéti-
co en presencia de trifluoruro de boro en un disolvente
aprótico, en que a partir de sustancias de partida de la

20

25

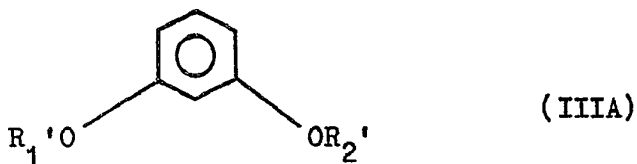
408947



1972

fórmula general (III) (en la que R_1 o R_2 significan hidrógeno), se obtienen compuestos monosustituídos de la fórmula general (I) (en donde o bien R_1 o bien R_2 significan eventualmente hidrógeno), y a partir de sustancias de partida de la fórmula general (III) (en donde R_1 y R_2 significan grupos alcohilo eventualmente sustituidos), dependiendo de las condiciones de reacción, se forman compuestos monosustituídos de la fórmula general (I) (en donde uno de los símbolos R_1 y R_2 significan hidrógeno y el otro significa un grupo alcohilo eventualmente sustituido) o compuestos disustituídos de la fórmula general (I) (en donde R_1 y R_2 significan grupos alcohilo eventualmente sustituidos);
o

d) se somete a un compuesto de la fórmula general



(en donde uno de los símbolos R'_1 y R'_2 significa hidrógeno o un grupo alcohilo eventualmente sustituido y el otro símbolo significa un grupo fenilacetilo), a una transposición de Fries en presencia de un catalizador de ácido de Lewis o bajo iluminación, obteniéndose compuestos de la

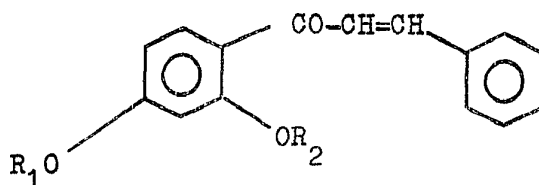
18.11.72



fórmula general (I) (en la que uno de los símbolos R_1 y R_2 significa hidrógeno y el otro símbolo significa un grupo alcoholo eventualmente sustituido); o

(e) se oxida una calcona de la fórmula general

5

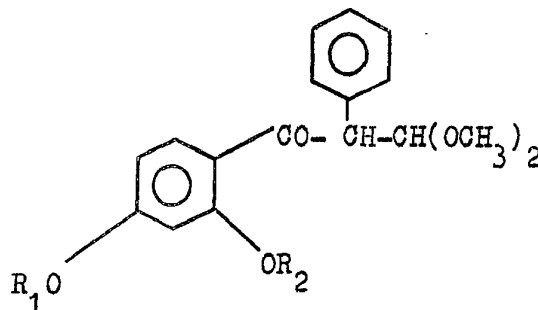


(IV)

10

con una sal de talio trivalente en presencia de un alcohol primario como medio de reacción, y se hace reaccionar con un ácido el compuesto obtenido de la fórmula general

15



(V)

20

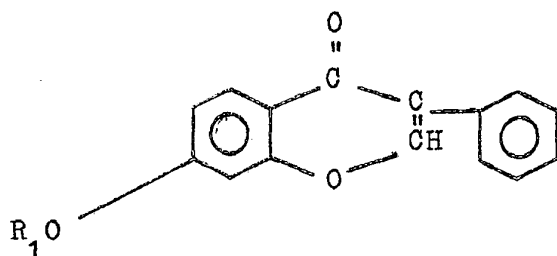
resultando compuestos de la fórmula general (I), en la cual al menos uno de los símbolos R_1 y R_2 no es hidrógeno; o

(f) se trata con una base a una isoflavona de la

25

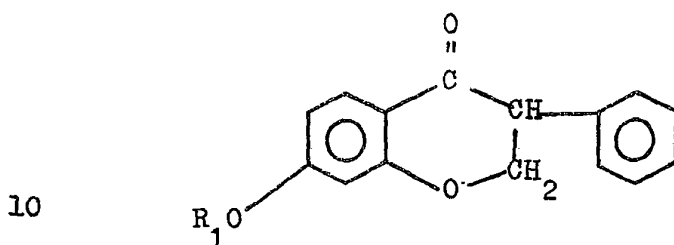
fórmula general

408947



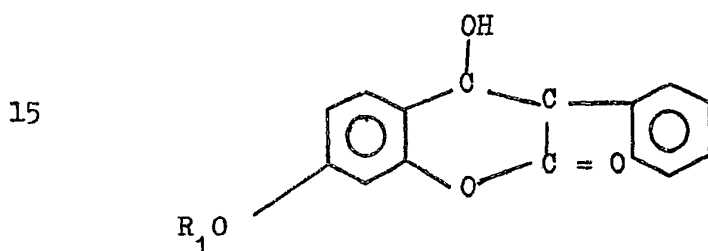
(VI)

a una isoflavanona de la fórmula general



(VII)

o a una 3-fenil-4-hidroxi-cumarina de la fórmula general



(VIII)

(en donde R_1 tiene los significados anteriores y en la
 20 fórmula (VII) R_1 significa un grupo alcohol, carboxi o al-
 coxicarbonilo) obteniéndose compuestos de la fórmula gene-
 ral (I), en la cual R_1 tiene los significados anteriores y
 R_2 significa hidrógeno.

25 En la realización de la variante a) de acuerdo
 con el presente invento se procede ventajosamente trans-

18.11.72

408947



24 NOV 1972

5 formando la 2,4-dihidroxi-fenil-bencil-cetona por reacción con halogenuros de alcohol o de alcohol sustituido, sulfatos de alcohol, olefinas y epóxidos, ventajosamente calentando el agente de alcoholación en disolventes apropiados, en cetonas, en éteres con elevado número de átomos de carbono o dimetilformamida, en el caso de compuestos halogenados ventajosamente en presencia de agentes fijadores de ácidos, tales como carbonatos de metal alcalino, y en el caso de bromuros de alcohol y cloruros de alcohol ventajosamente en presencia de yoduro de metal alcalino. Cuando se utilizan cantidades equimolares de los reactivos se forman los derivados monosustituídos de la fórmula (I), en la cual fórmula R_1 tiene los significados anteriores y R_2 significa un átomo de hidrógeno.

10
15 De acuerdo con la variante b) del presente invento se transforman cetonas de la fórmula general (IIa) (en donde R'_1 y R'_2 significan grupos alcohol eventualmente sustituidos) por tratamiento con un ácido acuoso, ventajosamente por puesta en ebullición con ácido clorhídrico al 20% o con ácidos de Lewis preferiblemente con cloruro de aluminio, tricloruro de boro, o por tratamiento con tri bromuro de boro en disolventes apróticos, ventajosamente en éter o nitrobenceno, en derivados deseados de la fórmula general (I) (en donde R_1 o R_2 son hidrógeno). Cuando
20
25 R_1 o R_2 son un grupo bencilo, la transformación se puede

18.11.72

408947



llevar a cabo también por hidrogenación catalítica.

De acuerdo con la variante c) del presente procedimiento se hacen reaccionar con cianuro de bencilo los derivados de resorcina de la fórmula (III) en las condiciones de reacción de la síntesis de Hoesch, es decir ventajosamente en un éter en presencia de un ácido de Lewis como catalizador, ventajosamente en presencia de cloruro de zinc o cloruro de estaño tetravalente y ácido clorhídrico gaseoso anhidro, y se hidroliza la sal de cetimina obtenida o se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general (III) en presencia de un catalizador de ácido de Lewis, ventajosamente cloruro de aluminio, o cloruro de estaño tetravalente en un disolvente aprótico, ventajosamente en nitrobenzeno con cloruro de ácido fenilacético, o se hace reaccionar con cianuro de bencilo un compuesto de la fórmula general (III) en un disolvente aprótico, ventajosamente en éter en presencia de trifluoruro de boro con ácido fenilacético, o en ácido trifluoroacético, y en el último caso se pone en ebullición después de haber añadido agua.

Caso de que en el método c) se parta de derivados de la fórmula (III), en los que R_1 o R_2 significan un átomo de hidrógeno, también en la cetona de la fórmula (I) obtenida uno de R_1 o R_2 significa un átomo de hidrógeno. En el caso de derivados de resorcina de la fórmula (III) en los cuales ni R_1 ni R_2 significan átomos de hidrógeno,

18.11.72

4089474



5 el producto, dependiendo de las condiciones de reacción, será una cetona de la fórmula (I) en la cual ni R_1 ni R_2 significan un átomo de hidrógeno o uno de los símbolos R_1 y R_2 es un átomo de hidrógeno; o resulta una mezcla de las antedichas cetonas.

10 De acuerdo con la variante d) del presente procedimiento se transforman los derivados de resorcina de la fórmula (IIIA) (en la cual fórmula R'_1 es uno de los grupos anteriormente indicados y R'_2 es un grupo fenilacetilo) en disolventes apróticos, ventajosamente en nitroben-
ceno en presencia de un catalizador de Lewis, ventajosamente en presencia de cloruro de aluminio, en un disolvente inerte por iluminación, en cetonas de la fórmula (I) (en la cual fórmula R_1 es uno de los grupos antes citados y R_2 es un átomo de hidrógeno).

15 De acuerdo con la variante e) del presente procedimiento se oxidan las calconas de la fórmula (IV) en un medio de alcohol primario, ventajosamente en metanol, con sales de talio trivalente, ventajosamente con nitrato de talio trivalente o acetato de talio trivalente y posterior-
20 mente se hidrolizan los productos de la fórmula (V) obtenidos, calentándolos a ebullición con un ácido acuoso.

25 De acuerdo con la variante f) del presente procedimiento se hidrolizan por puesta en ebullición las isoflavonas de la fórmula (VI), las isoflavanonas de la fór-

408947

24 NOV 1972

mula (VII) o las 3-fenil-4-hidroxi-cumarinas de la fórmula (VIII) en un medio alcohólico, ventajosamente con una solución acuoso-alcohólica de hidróxido de sodio o potasio.

5 Los compuestos de la fórmula general (I) (en donde al menos uno de los sustituyentes R_1 o R_2 es hidrógeno) pueden ser transformados en sus sales o pueden ser puestos en libertad a partir de las sales.

10 Otros detalles del presente invento se especifican en los siguientes Ejemplos, sin limitar el invento a dichos Ejemplos.

Ejemplo 1.-

15 34 g de 2,4-dihidroxi-fenil-bencil-cetona son disueltos en 150 ml de dimetilformamida y se agita durante 7 horas a una temperatura de 70°C en presencia de 30 g de carbonato de potasio con 16,5 ml de bromuro de n-propilo. Después de enfriamiento, la mezcla de reacción es vertida con agitación en 500 ml de agua, y el producto bruto separado es filtrado. Después de recristalización se obtiene la 20 2-hidroxi-4-n-propiloxi-fenil-bencil-cetona, p. de f.: 60-62°C. De manera similar se prepara la 2-hidroxi-4-isopropoxi-fenil-bencil-cetona, p. de f.: 82-84°C.; así como la 2-hidroxi-4-n-butiloxi-fenil-bencil-cetona, p. de f.: 71-75°C, y la 2-hidroxi-4-n-pentiloxi-fenil-bencil-cetona, p. de f.: 72-75°C.

25

Ejemplo 2.

18.11.72

- 18 -

408947

24



34 g de 2,4-dihidroxi-fenil-bencil-cetona son disueltos en 150 ml de dimetilformamida y la solución es agitada durante 10 horas a reflujo en presencia de 30 g de carbonato de potasio con 47 ml de bromuro de isopropilo. Después de destilación con vapor de agua se recristaliza en etanol el producto bruto obtenido. La 2,4-diisopropiloxi-fenil-bencil-cetona funde a 68-70°C.

Ejemplo 3.

13,5 g de 2-hidroxi-4-isopropiloxi-fenil-bencil-cetona son calentados a ebullición durante 10 horas en 100 ml de dimetilformamida con 1,5 g de yoduro de n-butilo. Después de destilación con vapor de agua el residuo es recristalizado en alcohol etílico acuoso. La 2-n-butiloxi-4-isopropiloxi-fenil-bencil-cetona funde a 49-50°C.

De manera similar se preparan los siguientes compuestos: la 2-metoxi-4-isopropiloxi-fenil-bencil-cetona que funde a 52-53°C, la 2-etoxi-4-isopropiloxi-fenil-bencil-cetona que funde a 59-60°C; la 2-n-propiloxi-4-isopropiloxi-fenil-bencil-cetona (aceite, derivado de 2,4-dinitrofenil-hidrazona, p. de f.: 137-138°C); la 2-n-amiloxi-4-isopropiloxi-fenil-bencil-cetona (aceite, derivado de 2,4-dinitrofenil-hidrazona, p. de f.: 112-113°C), la 2-n-hexadeciloxi-4-isopropiloxi-fenil-bencil-cetona, p. de f.: 45-47°C, la 2-etoxi-4-benciloxi-fenil-bencil-cetona, p. de f.: 79-81°C; la 2-isopropiloxi-4-benciloxi-fenil-bencil-

408947

24 NOV 1972

cetona, p. de f.: 100-103°C; la 2-n-butiloxi-4-benciloxi-fenil-bencil-cetona, p. de f.: 82-83°C, y la 2-n-hexadeciloxi-4-benciloxi-fenil-bencil-cetona, p. de f.: 52-54°C.

Ejemplo 4.

5 10 g de 2,4-diisopropiloxi-fenil-bencil-cetona son calentados a 100°C durante 20 horas en 50 ml de nitro
benceno con 4,3 g de cloruro de aluminio anhidro. El disol
vente es separado por destilación con vapor de agua, el
producto bruto es aislado a partir del residuo acuoso enfria
do y es recristalizado. De este modo se obtiene la 2-hidro
xi-4-isopropiloxi-fenil-bencil-cetona anteriormente descri
ta.

Ejemplo 5.

15 6 g de 2-n-etoxi-4-benciloxi-fenil-bencil-cetona son hidrogenados en presencia de un catalizador de paladio
sobre carbón de huesos hasta la absorción de 1 equivalente
molar de hidrógeno.

Después de tratamiento usual y recristalización
en éter de petróleo se obtiene la 2-n-etoxi-4-hidroxi-fe
nil-bencil-cetona, p. de f.: 86-88°C. De manera similar pue
den prepararse los siguientes compuestos: la 2-n-propilo
xi-4-hidroxi-fenil-bencil-cetona (aceite, derivado de 2,4-
dinitrofenilhidrazona, p. de f.: 121-123°C), la 2-n-butilo
xi-4-hidroxi-fenil-bencil-cetona (aceite, derivado de 2,4-
dinitrofenilhidrazona, p. de f.: 189-192°C) y la 2-n-hexa

18.11.72

- 20 -

408947

24



deciloxi-4-hidroxi-fenil-bencil-cetona, p. de f. por debajo de la temperatura ambiente (derivado de 2,4-dinitrofenilhidrazona, p. de f.: 124-127°C).

Ejemplo 6.

5 10 g de resorcin-mono-n-propiléter y una solución de 10 g de cianuro de bencilo en 50 ml de éter anhidro son saturados con ácido clorhídrico a 0°C en presencia de 2 g de cloruro de zinc pulverizado. Desde el aceite separado se decanta el éter, se calienta el aceite a ebullición
10 durante 2 horas con agua. Después de enfriamiento el producto es extraído con éter, el éter es separado por destilación, y después de recristalización del residuo en metanol se obtiene la 2-hidroxi-4-n-propiloxi-fenil-bencil-cetona. Por el contrario, a partir de las aguas madres puede aislarse la 4-hidroxi-2-n-propiloxi-fenil-bencil-cetona.
15

Ejemplo 7.

 10 g de resorcin-mono-n-butiléter son disueltos en 10 ml de piridina. Se agregan 10 g de cloruro de ácido
20 fenilacético y la mezcla es calentada sobre baño María durante 30 minutos, luego se separa el exceso de piridina por destilación en vacío. El residuo es disuelto en éter y la solución etérea es extraída por agitación varias veces con un ácido clorhídrico al 5% y luego con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Después de secar la
25

solución etérea y separar por destilación el éter se obtiene el 1-fenil-acetiloxi-3-n-butiloxi-fenol, que después de ser disuelto en 100 ml de nitrobenzono es calentado a 100°C lentamente en presencia de 10 g de cloruro de aluminio y es mantenido durante 3 horas a esta temperatura. La mezcla de reacción es destilada con vapor de agua y luego es tratada igual que en el Ejemplo 6. De este modo se obtienen la 2-hidroxi-4-n-butiloxi-fenil-bencil-cetona y la 4-hidroxi-2-n-butiloxi-fenil-bencil-cetona que ya se han descrito en los anteriores Ejemplos.

Ejemplo 8.

3,0 g de 2'-n-butiloxi-4'-isopropiloxi-calcona son disueltos en 100 ml de metanol y se añaden a esto 2,7 g de nitrato de talio trivalente. Después de una hora se filtra el nitrato de talio separado y después de añadirse 10 ml de agua se calienta a ebullición durante 3 horas. Después de separarse por destilación el disolvente, se recristaliza el residuo en etanol.

Se obtiene la 2-n-butiloxi-4-isopropiloxi-fenil-bencil-cetona que ya ha sido caracterizada antes.

Ejemplo 9.

10 g de 7-n-hexadeciloxi-isoflavona son calentados a ebullición durante 2 horas con una solución de 10 g de hidróxido de sodio en 200 ml de etanol al 50%. La solución es enfriada, diluida con 100 ml de agua y neutralizada

408947

24



da con ácido fosfórico. Después de recristalización del producto bruto obtenido en una mezcla de metanol-acetona se obtiene la 2-hidroxí-4-hexadeciloxi-fenil-bencil-cetona, p. de f.: 73-75°C. De manera similar se preparan los siguientes compuestos: 2-hidroxí-4-(2-butiloxi)-fenil-bencil-cetona (aceite, derivado de 2,4-dinitrofenil-hidrazona, p. de f.: 182-183°C), la 2-hidroxí-4-(2-metil-propiloxi)-fenil-bencil-cetona, p. de f.: 73-75°C; la 2-hidroxí-4-n-hexiloxi-fenil-bencil-cetona, p. de f.: 61-64°C; la 2-hidroxí-4-(2-etoxi-etoxi)-fenil-bencil-cetona, p. de f.: 66,5-67,5°C; la 2-hidroxí-4-(2-hidroxí-etoxi)-fenil-bencil-cetona, p. de f.: 85-87°C y la 2-hidroxí-4-para-clorobenciloxi-fenil-bencil-cetona, p. de f.: 124,5-125,5°C.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Hungría, el día 2 de Diciembre de 1.971, con el número CI-1193, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

Reivindicaciones

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten

18.11.72

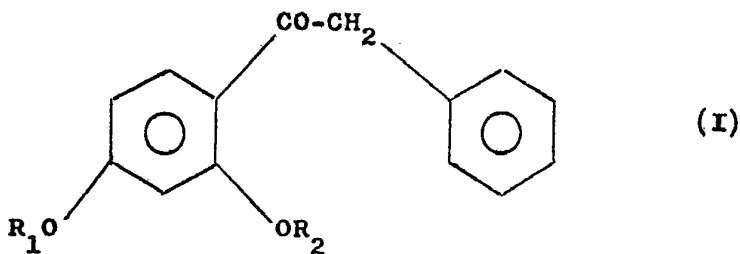
408947

30 MAY 1975

te de Invención, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1*.- Procedimiento para la preparación de derivados de fenil-bencil-cetona de la fórmula general

5




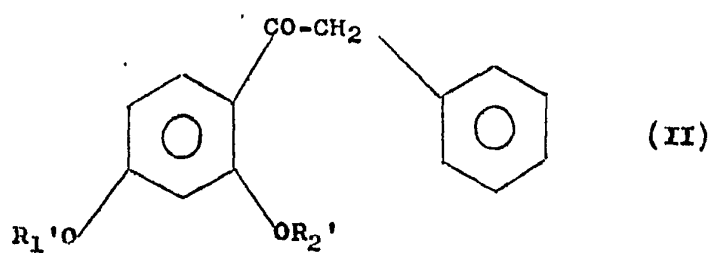
10

15

20

(en donde R_1 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo con 1 a 6 átomos de carbono, y R_2 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo con 1 a 20 átomos de carbono no sustituido o sustituido por un grupo alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo OH, un grupo fenilo o un grupo halógeno-fenilo, con la condición de que en caso de que R_2 signifique hidrógeno, R_1 no puede representar metilo ni etilo, y en caso de que R_2 signifique metilo, R_1 no puede representar hidrógeno, metilo ni etilo, caracterizado porque en un compuesto de la fórmula general II.

408947 30 



5

(en donde R'_1 y R'_2 tienen los mismos significados que R_1 y R_2 , respectivamente, con la condición de que al menos uno de los símbolos R'_1 y R'_2 sea un átomo de hidrógeno o bien R'_1 y R'_2 signifiquen grupos alcohilo eventualmente sustituidos) se eterifican uno o ambos grupos hidroxilo o se somete el compuesto dialcoxi a una desalcoholilación parcial.

15

2ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque la alcoholilación se lleva a cabo con un halogenuro de alcohilo, un sulfato de alcohilo, una olefina o un epóxido.

20

3ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque la desalcoholilación se lleva a cabo por calentamiento en presencia de un ácido acuoso o de un ácido de Lewis.

25

4ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3ª, caracterizado porque se utiliza ácido clorhídrico, cloruro de aluminio, tricloruro de boro o tribromuro de boro.

5ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindi-

408-41



cación 1ª, caracterizado porque se elimina un grupo benci
lo mediante hidrogenación catalítica.

6ª.- Procedimiento para la preparación de deri-
vados de fenil-bencil-cetona.

5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-
tecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veintiseis hojas escritas
a máquina por una sola cara.

10

Madrid, 30 MAY, 1975

P.A.

Alderto de la Torre
Por Poder.

24-5-75

-26-

LFG/.