

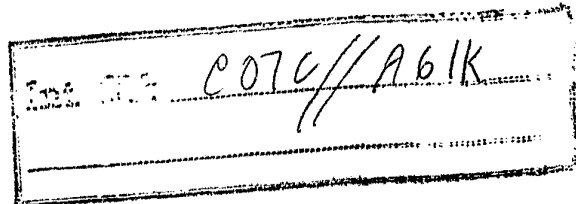
437411

31 MAYO 1975

P.- 60.429

Case 392/B

MEMORIA DESCRIPTIVA



para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de CHINOIN GYOGYSZER-ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK 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 007c, A61k)

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.

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

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. Francési : 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-

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.

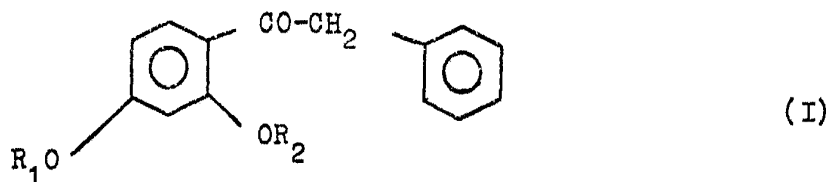
25 Por esta razón posee una gran importancia la administración terapéutica de los preparados que favorecen

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

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-metoxi-4-isopropoxi-fenil-bencil-cetona.

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.

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.

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

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

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.

5

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.

10

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.

15

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-

25

18.11.72

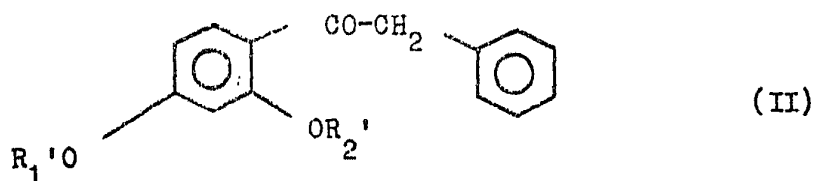
lógica. Como sustancias aditivas pueden utilizarse además agentes diluyentes, disolventes, lubricantes y agentes de moldeo. El aditivo para piensos puede ser agregado al pienso en forma de polvo, gránulos, mezcla de polvos, solución, emulsión o suspensión. También pueden utilizarse mezclas bebestibles, 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  $R_2$

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

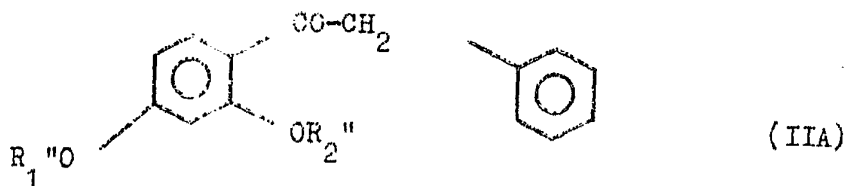


15  
(en donde  $R'_1$  y  $R'_2$  tienen los mismos significados que  $R_1$  o  $R_2$ , con la condición de que al menos uno de los símbolos  $R'_1$  o  $R'_2$  sea hidrógeno), se transforman uno o ambos grupos hidroxilo en grupos  $R_1O-$  o  $R_2O-$  (en donde  $R_1$  y  $R_2$  significan grupos alcohilo eventualmente sustituidos); o

20  
b) se somete a un compuesto de la fórmula general

25

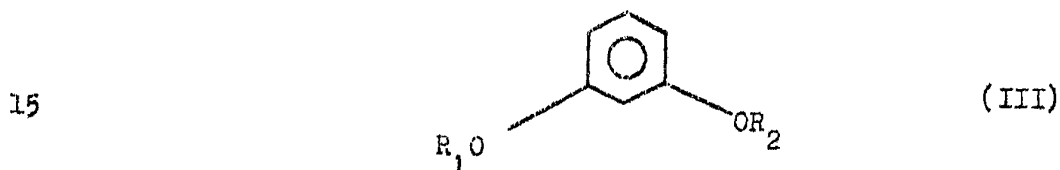
18.11.72



5

(en donde  $R_1$  y  $R_2$  significan grupos alcoholo 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  
 10 un grupo alcoholo eventualmente sustituido); o

c) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula  
 general

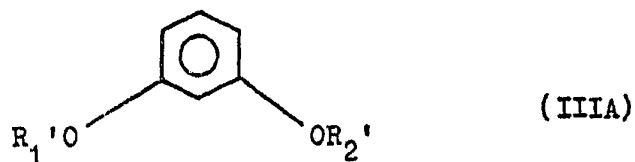


15

(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  
 20 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  
 25 aprótico, en que a partir de sustancias de partida de la

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

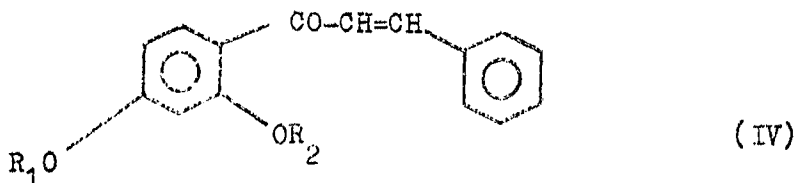


(en donde uno de los símbolos  $R'_1$  y  $R'_2$  significa hidrógeno o un grupo alcohilo eventualmente sustituido y el otro símbolo significa un grupo fenilacetilo), a una transposición de Fries en presencia de un catalizador de ácido de Lewis o bajo iluminación, obteniéndose compuestos de la

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

(e) se oxida una calcona de la fórmula general

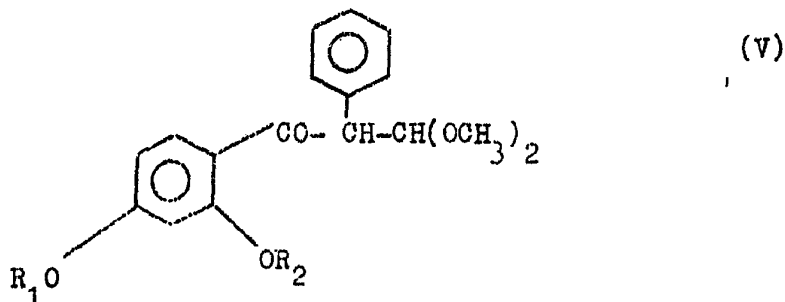
5



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



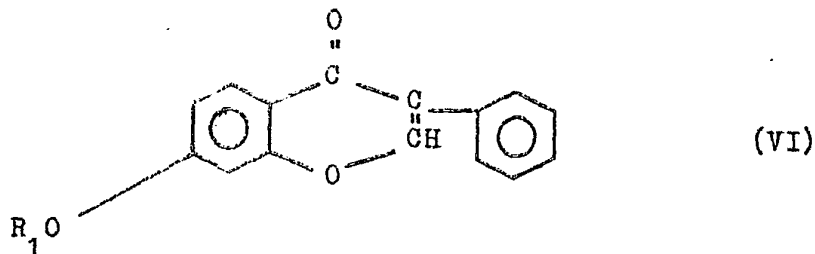
20

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

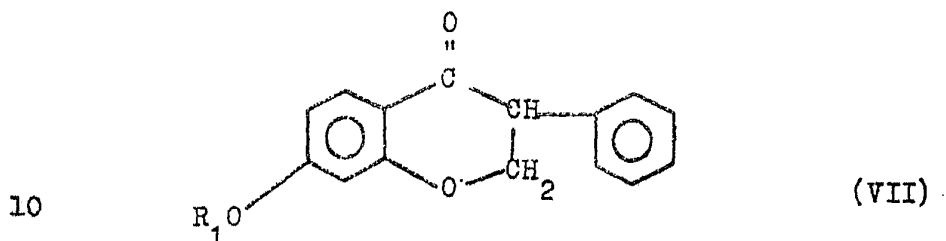
(f) se trata con una base a una isoflavona de la fórmula general

25

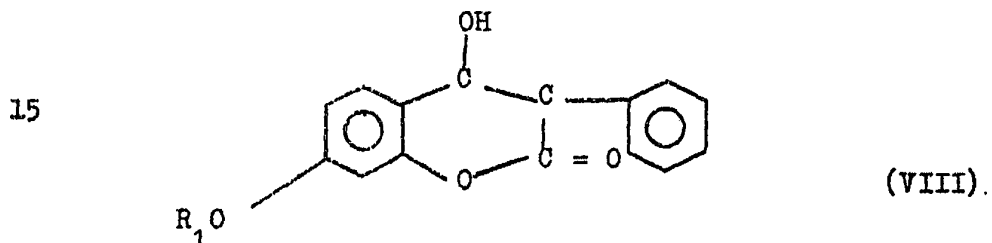
18.11.72



a una isoflavanona de la fórmula general



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



20 (en donde  $R_1$  tiene los significados anteriores y en la fórmula (VII)  $R_1$  significa un grupo alcohol, carboxi o alcoxycarbonilo) obteniéndose compuestos de la fórmula general (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-

5 formando la 2,4-dihidroxi-fenil-bencil-cetona por reacción  
con halogenuros de alcohol o de alcohol sustituido, sul-  
fatos de alcohol, olefinas y epóxidos, ventajosamente ca-  
lentando el agente de alcoholación en disolventes apropia-  
dos, en cetonas, en éteres con elevado número de átomos de  
10 carbono o dimetilformamida, en el caso de compuestos halo-  
genados 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 ven-  
tajosamente en presencia de yoduro de metal alcalino. Cuan-  
do se utilizan cantidades equimolares de los reactivos se  
forman los derivados menosustituídos de la fórmula (I), en  
la cual fórmula  $R_1$  tiene los significados anteriores y  $R_2$   
significa un átomo de hidrógeno.

15 De acuerdo con la variante b) del presente inven-  
to se transforman cetonas de la fórmula general (IIa) (en  
donde  $R'_1$  y  $R'_2$  significan grupos alcohol eventualmente  
sustituídos) por tratamiento con un ácido acuoso, venta-  
josamente por puesta en ebullición con ácido clorhídrico  
20 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 nitrobenzeno, en derivados deseados de la fórmu-  
la general (I) (en donde  $R_1$  o  $R_2$  son hidrógeno). Cuando  
25  $R_1$  o  $R_2$  son un grupo bencilo, la transformación se puede

18.11.72

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 nitrobenzono 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,

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.

5

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 nitrobenzoceno 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).

10

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 posteriormente se hidrolizan los productos de la fórmula (V) obtenidos, calentándolos a ebullición con un ácido acuoso.

20

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-

25

18.11.72

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.

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.

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

Ejemplo 1.-

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 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

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-

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-  
25           dinitrofenilhidrazona, p. de f.: 189-192°C) y la 2-n-hexa

deciloxi-4-hidroxifenil-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-hidroxifenil-bencil-cetona. Por el contrario, a partir de las aguas madres puede aislarse la 4-hidroxifenil-bencil-cetona.  
15           na.

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

da con ácido fosfórico. Después de recristalización del producto bruto obtenido en una mezcla de metanol-acetona se obtiene la 2-hidroxi-4-hexadeciloxi-fenil-bencil-cetona, p. de f.: 73-75°C. De manera similar se preparan los siguientes compuestos: 2-hidroxi-4-(2-butiloxi)-fenil-bencil-cetona (aceite, derivado de 2,4-dinitrofenil-hidrazona, p. de f.: 182-183°C), la 2-hidroxi-4-(2-metil-propiloxi)-fenil-bencil-cetona, p. de f.: 73-75°C; la 2-hidroxi-4-n-hexiloxi-fenil-bencil-cetona, p. de f.: 61-64°C; la 2-hidroxi-4-(2-etoxi-etoxi)-fenil-bencil-cetona, p. de f.: 66,5-67,5°C; la 2-hidroxi-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil-bencil-cetona, p. de f.: 85-87°C y la 2-hidroxi-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 OI-1193, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

#### Reivindicaciones

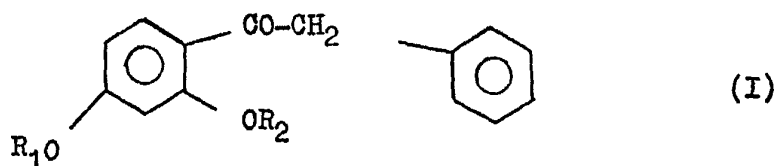
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten

18.11.72

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

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

5

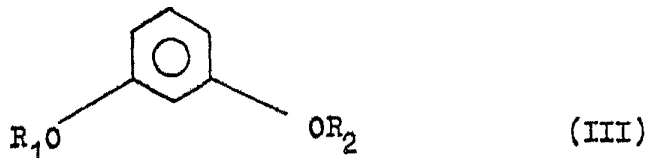


10

(en la que  $\text{R}_1$  significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono, y  $\text{R}_2$  significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo 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  $\text{R}_2$  signifique hidrógeno,  $\text{R}_1$  no puede representar metilo ni etilo, y en caso de que  $\text{R}_2$  signifique metilo,  $\text{R}_1$  no puede representar hidrógeno, metilo ni etilo, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general III

15

20



25

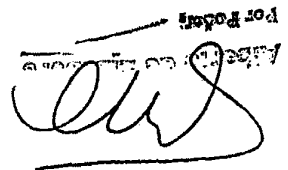
(en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados anteriores, con la condición de que al menos uno de estos símbolos no sea hidrógeno, o uno de los símbolos signifique hidrógeno o un grupo alcohilo eventualmente sustituido, como se ha indicado anteriormente, y el otro símbolo signifique un grupo fenilacetilo), con cianuro de bencilo en un disolvente aprótico en presencia de un catalizador ácido, o se somete dicho compuesto a una transposición de Fries en presencia de un catalizador de ácido de Lewis o bajo iluminación.

2ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de fenil-bencil-cetona.

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

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

Madrid, 31 MAYO 1975  
P.A.

20  
A handwritten signature in dark ink is written over a rectangular stamp. The stamp contains some illegible text, possibly a date or reference number. The signature is a cursive script.

23-5-75  
jui