



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETÀ INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	101983900003013
Data Deposito	10/03/1983
Data Pubblicazione	10/09/1984

Titolo

COMPOSIZIONI FARMACEUTICHE CONTENENTI COMPOSTI A SCHELETRO FLAVANONICO,
PROCEDIMENTO PER LA PREPARAZIONE DI DETTI COMPOSTI E NUOVI COMPOSTI
OTTENUTI

STAMPARE *

L.1120 M. DESCRIZIONE dell'invenzione industriale dal titolo:

FM/sm "COMPOSIZIONI FARMACEUTICHE CONTENENTI COMPOSTI A SCHELE-
TRO FLAVANONICO, PROCEDIMENTO PER LA PREPARAZIONE DI DET-
TI COMPOSTI E NUOVI COMPOSTI OTTENUTI"

a nome: INVERNI DELLA BEFFA s.p.a.

a : Via Ripamonti, 99

M I L A N O

di nazionalità italiana ed elettivamente domiciliata a tut-
ti gli effetti di legge presso i mandatarî Signori Giuseppe
Bianchetti ed altri (vedi lettera d'incarico) dello Studio
Consulenza Brevettuale s.r.l. - Via Senato n.24 - Milano

Inventori designati: 1.Ezio Bombardelli

2.Bruno Gabetta

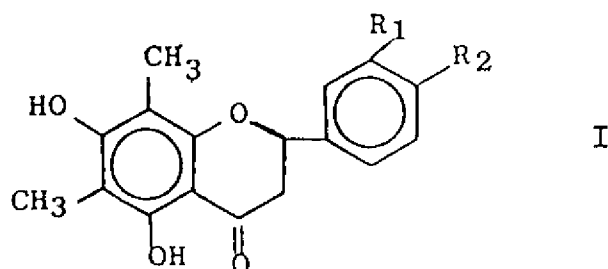
3.Maria Josè Magistretti

Depositata il 10 marzo 1983 al n.

19993A/83

R I A S S U N T O

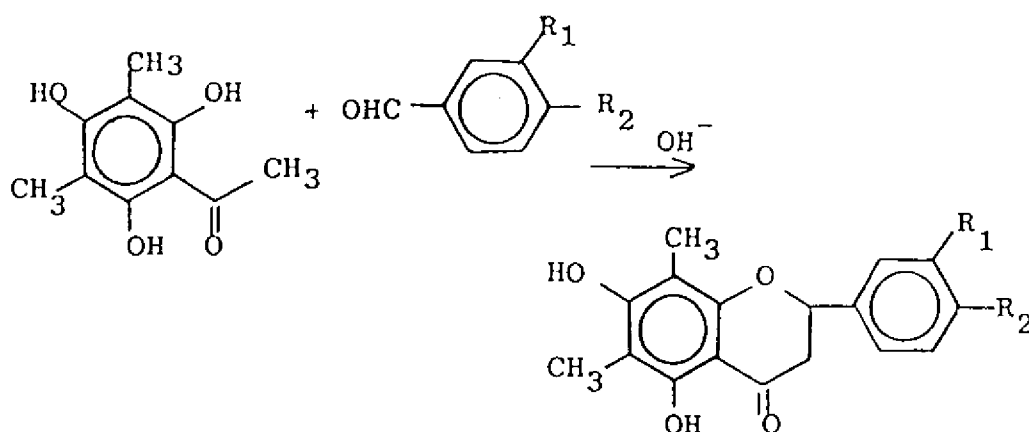
Composti a scheletro flavanonico aventi formula I



in cui R_1 e R_2 , che possono essere uguali o diversi, rappre-
sentano idrogeno, ossidrile, metossile, tiometile o un gruppo
amminico eventualmente sostituito, sono dotati di attività e-
spettorante, mucolitica, mucopoietica, coleretica ed ipolipe-

- Si è ora sorprendentemente trovato che i composti di formula I, in cui R_1 e R_2 hanno il significato sopra specificato, sono dotati di esaltate attività espettoranti, mucolitiche e mucopoietiche e di interessanti proprietà coleretiche ed ipolipemizzanti.

Un ulteriore oggetto della presente invenzione è inoltre costituito da un processo per la preparazione dei composti di formula I caratterizzato da una condensazione in ambiente alcalino del dimetil-triidrossiacetofenone con un'aldeide aromatica sostituita (schema I).



o dalla reazione di Friedel-Crafts del 2,4,6-triidrossi-1,3-dimetilbenzene con cloruri di acidi cinnamici meta-para o para sostituiti (schema II).

— —

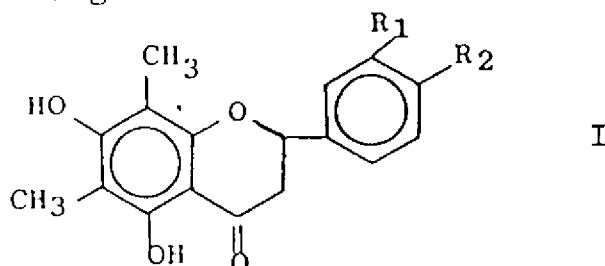
— —

— —

• mizzante.

DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE

La presente invenzione ha per oggetto nuove composizioni farmaceutiche utili nel trattamento di patologie bronco-polmonari, epatiche e del metabolismo lipidico, contenenti, in qualità di principio attivo, composti a scheletro flavanonico di formula generale I

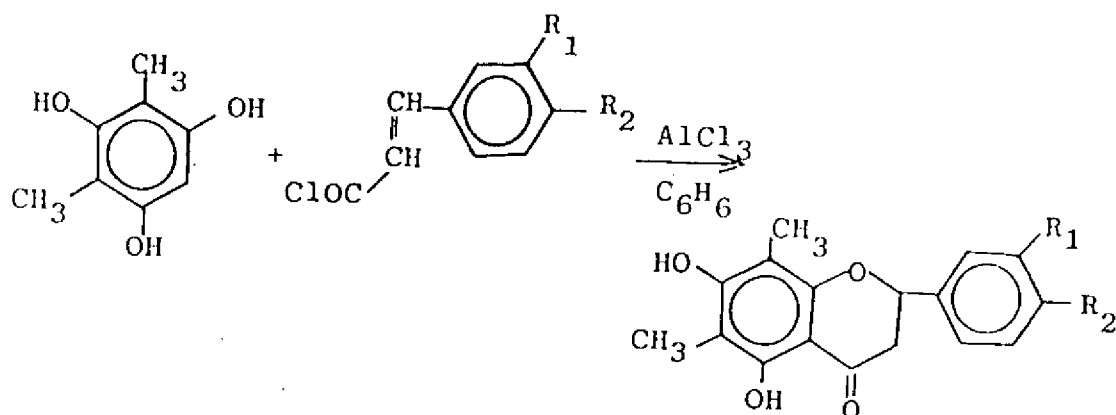


in cui R_1 e R_2 , che possono essere uguali o diversi, rappresentano idrogeno, ossidrile, metossile, tiometile o gruppi amminici eventualmente sostituiti.

I composti I in cui sia R_1 sia R_2 rappresentano metossile oppure almeno uno di essi rappresenta tiometile o gruppi amminici eventualmente sostituiti, sono nuovi e sono essi stessi compresi nell'ambito dell'invenzione.

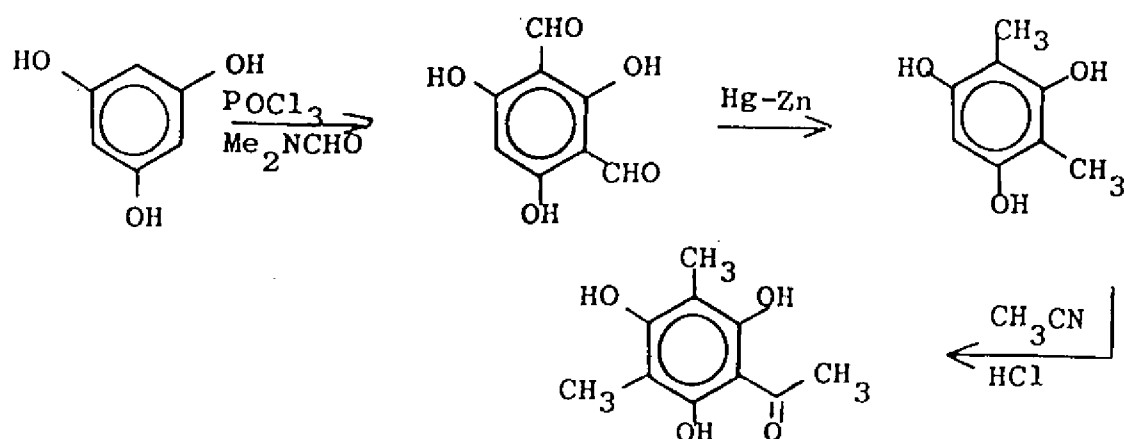
I composti di formula I in cui R_1 e R_2 rappresentano idrogeno o ossidrile, sono invece noti. Di questi composti noti non è tuttavia mai stata descritta alcuna attività farmacologica o terapeutica mentre è noto che alcuni flavanoni, quali il farrerolo e l'eriodictiolo, di origine prevalentemente estrattiva e presenti in piccola quantità in alcune piante della famiglia delle Ericacee e delle Hydrophylaceae, sono dotate di attività espettorante e mucolitica.

(Schema II)



Gli intermedi di queste sintesi sono delle sostanze note dalla letteratura ma le reazioni finora descritte non consentono l'applicazione su scala industriale e le rese non sono soddisfacenti da un punto di vista preparativo.

Il dimetil-triidrossi-acetofenone, prodotto base di tutte le sintesi dei flavanoni citati, è stato preparato in accordo alla presente invenzione secondo lo schema seguente (schema III):



Il floriglucino, per trattamento con ossicloruro di fosforo in dimetilformamide e idrolisi acida successiva, fornisce in rese pressochè quantitative la 2,4,6-triidrossi-1,3-benzo-

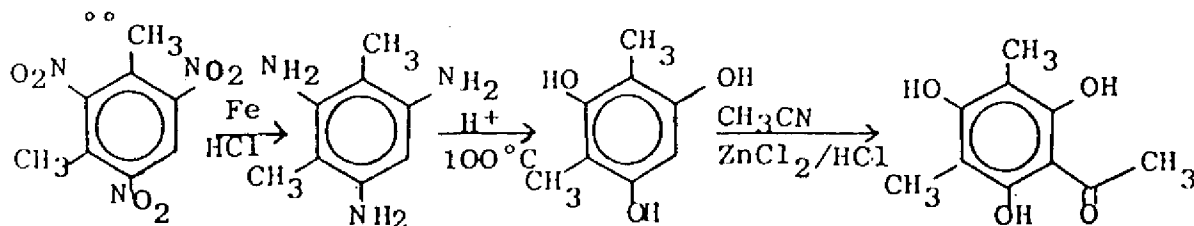
- dialdeide che per riduzione secondo Clemensen viene trasformata in 2,4,6-triidrossi-1,3-dimetilbenzene.

Il 2,4,6-triidrossi-1,3-dimetilbenzene viene convertito in triidrossi-dimetilacetofenone per condensazione dello stesso con acetonitrile in ambiente acido in presenza di zinco cloruro e idrolisi successiva dell'immina formatasi.

Alternativamente (schema IV) il 2,4,6-trinitro-1,3-dimetilbenzene viene ridotto con Fe in ambiente acido a 2,4,6-triamino-1,3-dimetilbenzene che a sua volta per idrolisi in acidi viene convertito in 2,4,6-triidrossi-1,3-dimetilbenzene.

La trasformazione successiva in triidrossi-dimetil-acetofenone si ottiene con il procedimento sopra descritto.

(Schema IV)



La sintesi dei flavanoni finali avviene, come prima descritto per condensazione del triidrossidimetil-acetofenone con le aldeidi aromatiche in ambiente alcalino, ed in modo particolare operando in una miscela di piperidina/benzene o altri idrocarburi idonei quali toluene, xilene ecc., riscalda-

- ta a riflusso e dalla quale viene eliminata in continuo l'acqua che si genera nella condensazione stessa o in ambiente alcolico in presenza di idrossidi di sodio o di potassio utilizzando in questo caso come composti di partenza non i composti fenolici ma i loro metileteri.

Nel caso in cui vengano impiegati i metileteri come intermedi di reazione i gruppi metilici vengono rimossi dal prodotto finale per riscaldamento del flavanone metilato in acido bromidrico o per trattamento dello stesso con tribromuro di boro in solventi clorurati operando a temperature comprese tra -5°C e $+40^{\circ}\text{C}$.

Per quanto concerne la purificazione dei composti desiderati, nel caso in cui la condensazione venga effettuata in presenza di piperidina la miscela di reazione viene diluita con solventi non miscibili con acqua quali l'etile acetato o il metiletilchetone ecc. ed estratta con acidi minerali diluiti quali l'acido cloridrico o solforico, fosforico ecc. fino a completa eliminazione della piperidina.

La fase organica di reazione viene evaporata sotto vuoto ed il residuo cristallizzato da solventi quali l'etile acetato, l'acetonitrile, l'acetone o alcoli puri o diluiti con acqua. Se la reazione viene effettuata in ambiente alcolico in presenza di idrossidi di sodio o di potassio il prodotto finale viene sempre recuperato per estrazione con solventi non miscibili al mezzo di reazione, diluito con acqua, acidificato, e dopo

- evaporazione della fase organica, cristallizzato da opportuni solventi.

Qualora per l'ottenimento dei prodotti della presente invenzione si seguisse lo schema di condensazione implicante la reazione di Friedel-Crafts condensando in questi casi il triidrossi-metaxilene con cloruri di acidi cinnammici sostituiti in presenza di cloruro di alluminio, i composti desiderati sono isolati seguendo procedimenti analoghi a quelli descritti precedentemente.

I flavanoni ottenuti attraverso queste sintesi sono molecole dotate di attività espettorante e mucolitica paragonabile a quella dei più noti farmaci utilizzati in questo settore terapeutico ma caratterizzati da una minore tossicità e maggiore tollerabilità.

Gli stessi composti controllati come coleretici e come ipolipemizzanti in confronto a note sostanze attive hanno dimostrato accanto ad una perfetta tollerabilità un'attività estremamente interessante.

L'attività espettorante è stata valutata con il metodo di Nawatarih (Kagoshima Daigaku Igaku Zasshi 27, 561, 1976) alla fluoresceina secondo il quale si determina nel topo da esperimento lo incremento di colorante escreto nel liquido bronchiale: si è valutata l'attività di 6,8-dimetil-5,7,3',4'-tetraidrossi-flavanone in confronto a quella di bromexina cloridrato come standard di riferimento. I risultati, riportati in Tabella 1, sono espressi

- in ED₅₀ (dose capace di incrementare del 50% la escrezione del colorante).

TABELLA 1 - Attività espettorante
(secondo Nawatarih)

Composto	Via di somministrazione	DE ₅₀ (mg/kg)
6,8-Dimetil-5,7,3',4'-tetraidrossiflavanone	os	78
Bromexina HCl	os	51

Dai valori sopra riportati e dai dati di tossicità acuta (DL₅₀) dopo somministrazione orale nel topo (riportati di seguito), risulta evidente come il 6,8-dimetil-5,7,3',4'-tetraidrossiflavanone sia dotato di un indice terapeutico nettamente più favorevole di quello della bromexina.

Tossicità acuta (DL₅₀) topo os

6,8-Dimetil-5,7,3',4'-tetraidrossiflavanone DL₅₀ = 3000 mg/kg

Bromexina HCl DL₅₀ = 2135 mg/kg

L'attività espettorante è stata anche controllata secondo il metodo di Perry e Boyd (J.Pharmacol.Exp.Ther.7, 580, 1941) nel quale si determina nel coniglio la quantità diretta di espettorato. Il 6,8-Dimetil-5,7,3',4'-tetraidrossiflavanone ha dimostrato una ED₅₀ di 200 mg/kg/os.

L'attività coleretica è stata determinata nel ratto misurando sia il flusso biliare che l'escrezione dei colati, in

- confronto a catechina.

Il 6,8-dimetil-5,7,3',4'-triidrossi-flavanone ha fornito i seguenti dati riportati in Tabella 2.

TABELLA 2 - Attività coleretica

	Dose	N. animali	Flusso bile ml/4 h	Colati to- tali mg/4 h
Controlli	-	10	2,72 $\pm$ 0,1	11,64 $\pm$ 0,19
6,8-Dimetil-5,7,4'- triidrossi-flavanone	200	10	5,25 $\pm$ 0,18 ^{ooo}	15,23 $\pm$ 0,97 ^{oo}
(+) Catechina	200	10	4,13 $\pm$ 0,4 ^{oo}	13,03 $\pm$ 0,35 ^{oo}

Significativamente diverso

^{oo} P 0,01 della media ottenuta fra i due gruppi secondo T di Student

^{ooo} P 0,001 della media ottenuta fra i due gruppi secondo T di Student.

L'attività ipolipemizzante è stata valutata in differenti test nei quali sono state determinate le variazioni di colesterolo, trigliceridi, NEFA (acidi grassi non esterificati) e le varie frazioni lipoproteiche.

Nella Tabella 3 è riportato l'effetto del 6,8-dimetil-5,7,4'-triidrossiflavanone e dell'acido nicotinico nell'iperlipemia da olio di oliva nel ratto a digiuno da 16 ore.

Le sostanze sotto test sono state somministrate per via orale due ore prima del carico lipidico e la iperlipemia è stata

- ta indotta somministrando per via orale 20 ml/kg di olio di oliva.

Il sacrificio è avvenuto tre ore dopo la somministrazione dell'olio.

TABELLA 3 - Attività ipolipemizzante

	Dose mg/kg os	N. ani- mali	NEFA $\mu\text{Eq}/1$ $m \pm \text{ES}$	Trigliceridi mg/100 ml $m \pm \text{ES}$
Controlli-NaCl 0,9%	-	6	1017 $\pm$ 39	252 $\pm$ 18
6,8-Dimetil-5,7,4'- triidrossi-flavano- ne	50	6	702 $\pm$ 23 (-31)	198 $\pm$ 7 (-61)
Acido nicotinico	175	6	709 $\pm$ 33 (-30)	71 $\pm$ 6 (-72)

Per tutte le attività esaminate i prodotti presentano una linearità di risposta dose/effetto. Anche dosi elevate e somministrate ripetutamente non provocano effetti collaterali di rilievo a livello di organi ed apparati. La dose terapeutica da utilizzare in campo clinico è di circa 100 + 1000 mg/die per via orale o rettale somministrabile agevolmente in forme farmaceutiche solide o liquide, capsule, compresse, confetti, sciroppi, supposte ecc.

Gli esempi più sotto riportati chiariscono in ogni aspetto i risultati oggetto della presente invenzione.

PREPARAZIONE 1

a) Sintesi di 2,4,6-triamino-1,3-dimetilbenzene solfato

560 Grammi (2,32 moli) di 1,3-dimetil-2,4,6-trinitrobenzene vengono sospesi in 1,5 l di etanolo acquoso e sotto agitazione addizionati di 1,070 kg (19,1 moli) di Fe in polvere. La miscela di reazione viene riscaldata all'ebollizione e sempre sotto agitazione addizionata in un tempo di circa 3 ore di 0,06 l di acido cloridrico concentrato; il riscaldamento viene mantenuto per altre tre ore, quindi la sospensione viene filtrata per eliminare l'ossido di ferro e materiali di polimerizzazione.

Il filtrato dopo raffreddamento a 20°C viene trattato con 0,7 kg di acido solforico concentrato. Dopo riposo per una notte in frigorifero della soluzione acida cristallizzano 0,65 kg di 2,4,6-triamino-1,3-dimetilbenzene solfato avente un grado di purezza del 90% utilizzabile per i passaggi successivi della sintesi.

b) Sintesi di 2,4,6-triidrossi-1,3-dimetilbenzene: 0,65 kg di 2,4,6-triamino-1,3-dimetilbenzene solfato vengono sciolti in 6,5 l di una soluzione tampone di cloruro di potassio/acido cloridrico 0,2 N. La miscela di reazione viene riscaldata a debole riflusso per 48 ore in atmosfera di azoto; a reazione completa si raffredda il tutto e si estrae per tre volte con 3 l per

volta di etile acetato. La fase organica viene disidratata su sodio solfato anidro e quindi evaporata sotto vuoto ad una temperatura di 50°C fino a circa 0,6 l. Questo concentrato fornisce per cristallizzazione da benzene 0,21 kg di 2,4,6-triidrossi-1,3-dimetilbenzene avente le caratteristiche chimico-fisiche seguenti:

p.f. 160°, M^+ a m/z 154 - trovato: C, 61,9; H, 6,8. $C_8H_{10}O_3$ richiede: C, 62,3; H, 6,5.

PREPARAZIONE 2

a) Sintesi di 2,4,6-triidrossi-1,3-dimetilbenzene

0,6 Kg di floroglucina vengono sciolti in 1,4 l di diossano ed addizionati lentamente e sotto energica agitazione di una miscela contenente 0,8 l di N,N-dimetil-formamide e 0,96 l di ossicloruro di fosforo. Terminata l'aggiunta del reagente la reazione si mantiene a 40°C per 12 ore continuando l'agitazione e quindi il tutto si versa su kg 10 di ghiaccio frantumato.

Si lascia a sè la soluzione ottenuta per 24 ore in modo da permettere la cristallizzazione della 2,4,6-triidrossi-1,3-benzendialdeide. La massa cristallina viene filtrata e ricristallizzata da etile acetato; si ottengono 0,61 kg di prodotto avente alla massa ione molecolare a m/z 182. Trovato: C, 51,3; H, 3,5. $C_8H_6O_5$ richiede: C, 52,8; H, 3,3.

b) 0,61 Kg di 2,4,6-triidrossibenzendialdeide vengono posti in un recipiente munito di agitatore e gocciolatore e addizionati

- dell'amalgama di zinco ottenuto secondo le normali procedure, a partire da 3 kg di Zn e 0,6 kg di HgCl_2 . Alla sospensione si aggiungono sotto energica agitazione e lentamente 1,5 l di acido cloridrico concentrato. La temperatura di reazione è di 80°C . Dopo due ore la massa di reazione viene raffreddata e filtrata. La soluzione acquosa contenente il prodotto viene estratta per tre volte con 1 l di etile acetato. Gli estratti organici riuniti vengono concentrati sotto vuoto a secchezza. Il residuo è di 0,52 kg che viene sciolto in 0,450 l di acetone nitrile e 3,5 l di etere etilico. A soluzione completa vengono aggiunti in un tempo di circa tre ore 0,5 kg di acido cloridrico e il tutto viene lasciato a sé per 48 ore.

Si ha formazione di un abbondante precipitato che viene separato per decantazione e dopo diluizione con 4 l di acqua riscaldato a 100°C per 5 ore.

Dopo raffreddamento della soluzione e filtrazione si ottengono 0,46 kg di 2,4,6-triidrossi-3,5-dimetil-acetofenone grezzo che viene ricristallizzato da etile acetato fornendo 0,42 kg di 2,4,6-triidrossi-3,5-dimetil-acetofenone puro.

ESEMPIO 1

6,8-Dimetil-5,7,3',4'-tetraidrossi-flavanone (cyrtominetina)

a) Sintesi di 2,4,6-triidrossi-3,5-dimetil-acetofenone

0,21 Kg di 2,4,6-triidrossi-1,3-dimetil-benzene preparato secondo la preparazione 1 o 2, vengono sciolti in 10 volumi di

- una miscela costituita da 2 parti di acetonitrile e 8 parti di etere etilico. A questa soluzione vengono addizionati 0,09 kg di cloruro di zinco e 0,2 kg di acido cloridrico gassoso mantenendo la temperatura ad un valore compreso fra 0°C e 10°C. La miscela di reazione viene lasciata a sè per tre giorni a temperatura ambiente; si separa per decantazione il solido formatosi che ancora umido di solvente viene sospeso in 2,5 l di acqua, ed è quindi riscaldato a ricadere per 5 ore controllando che la temperatura interna sia superiore a 90°C. Per raffreddamento della soluzione acquosa si ottengono per filtrazione 0,19 kg di 2,4,6-triidrossi-3,5-dimetil-acetofenone.

Il prodotto ottenuto viene cristallizzato da etile acetato fornendo 0,175 kg di 2,4,6-triidrossi-3,5-dimetilacetofenone puro avente un punto di fusione di 218°C, M^+ a m/z 196. Trovato: C, 60,9; H, 6,1. $C_{10}H_{12}O_4$ richiede: C, 61,2; H, 6,2.

b) Sintesi di 6,8-dimetil-5,7,3',4'-tetraidrossi-flavanone

0,13 Kg di 2,4,6-triidrossi-3,5-dimetil-acetofenone vengono sciolti in 1,3 l di una miscela costituita da una parte di piperidina e da una parte di benzene; a questa soluzione riscaldata a debole riflusso vengono addizionati a piccole porzioni 0,082 kg di 3,4-diidrossibenzaldeide mantenendo poi il tutto all'ebollizione per 24 ore. La reazione è effettuata in un apparato che consenta l'eliminazione dell'acqua che si

- forma nella condensazione. A condensazione completa si elimina per distillazione sotto vuoto il benzene e si versa la miscela di reazione in 4 l di una soluzione acquosa di acido cloridrico raffreddata a 0°C; la fase acquosa acida (pH 3,5) viene estratta per 3 volte con 1 l di etile acetato; le fasi organiche riunite sono disidratate su sodio solfato anidro e concentrate sotto vuoto fino a 0,5 l.

Per cristallizzazione si ottengono 0,12 kg di 6,8-dimetil-5,7,3',4'-tetraidrossi-flavanone praticamente puro avente le caratteristiche chimico-fisiche spettroscopiche seguenti.

Punto di fusione 225-228°C, M^+ a m/z 316

UV $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ a 292 nm 552,6, trovato: C, 64,1; H, 5,4 - $C_{17}H_{16}O_6$
richiede: C, 64,5; H, 5,1.

ESEMPIO 2

6,8-Dimetil-5,6-diidrossi-4'-tiometil-flavanone

0,13 Kg di 2,4,6-triidrossi-3,5-dimetil-acetofenone, preparato come nell'Esempio 1a), vengono mescolati con 0,09 kg di 4-metilmercaptobenzaldeide e disciolto in 0,6 l di una miscela di piperidina/benzene in rapporto 1:2, il tutto viene riscaldato in un apparato che consenta l'eliminazione dell'acqua a debole riflusso per 5 ore.

A condensazione completa si elimina sotto vuoto il benzene ed il residuo è versato in 2 l di acido cloridrico diluito; si estrae la fase acquosa acida per tre volte con 0,5 l di etile

- acetato.

Le fasi organiche riunite dopo disidratazione su sodio solfato vengono concentrate sotto vuoto fino a secchezza ed il residuo viene cristallizzato da 2 volumi p/v di acetoni-trile.

Si ottengono dopo filtrazione ed essiccamento 0,1 kg di 6,8-dimetil-5,7-diidrossi-4'-tiometil-flavanone avente le seguenti caratteristiche chimico-fisiche e spettroscopiche.

Punto di fusione: 170-172°C, M^+ a m/z 346

UV $E_{1cm}^{1\%}$ a 260 nm 464, a 297 nm 565. Trovato: C, 65,4;

H, 5,7. $C_{18}H_{18}SO_5$ richiede: C, 65,4; H, 5,5.

ESEMPIO 3

Sintesi di 6,8-dimetil-5,7,4'-triidrossi-3'-metossi-flavano-
ne

0,1 Kg di 2,4,6-tridrossi-3,5-dimetil-acetofenone preparato come nell'esempio 1a) vengono mescolati con kg 0,073 di vanillina ed il tutto disciolto in 2 l di una miscela di benzene/piperidina in rapporto 1:1 e riscaldato a debole riflusso per 24 ore. A condensazione completa la soluzione viene diluita con 2 l di etile acetato e lavata con acido cloridrico acquoso fino a eliminazione della piperidina.

Per concentrazione della fase organica e cristallizzazione del residuo da acetone si ottengono 0,95 kg di 6,8-dimetil-5,7,4'-triidrossi-3'-metossi-flavanone avente le carattere

• ristiche seguenti:

punto di fusione: 146-148°C M^+ a m/z 330

$E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ a 294 = 526

$C_{18}H_{18}O_6$

Trovato C 64,6 H 5,7

Calcolato C 65,4 H 5,5

ESEMPIO 4

Sintesi di 6,8-dimetil-5,7-diidrossi-4'-(dimetilamino)-flavanone

0,1 Kg di 2,4,6-triidrossi-3,5-dimetil-acetofenone preparato come nell'esempio 1a) vengono mescolati con kg 0,071 di p-dimetilamino-benzaldeide e il tutto disciolto in 2 l di una miscela di piperidina benzolo in rapporto 1:2 e riscaldato a debole riflusso per 8 ore in un apparato che consenta l'eliminazione dell'acqua. A condensazione completa la miscela di reazione si raffredda e si lascia a sè a temperatura ambiente per 12 ore. Cristallizzano 0,85 kg di prodotto che viene ricristallizzato da 1,2 l di metiletilchetone.

Si ottengono dopo filtrazione ed essiccamento 0,8 kg di 6,8-dimetil-5,7-diidrossi-4'-(dimetilamino)-flavanone avente le seguenti caratteristiche chimico-fisiche e spettroscopiche.

Punto di fusione 212-215°C M^+ a m/z 327

$E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ a 261 nm = 623
a 296 nm = 664

$C_{19}H_{21}NO_4$

Trovato C 68,9 H 6,6 N 4,3

Calcolato C 69,7 H 6,5 N 4,3.

ESEMPIO 5

Preparazione di uno sciroppo contenente come principio attivo il 6,8-dimetil-5,7,3',4'-tetraidrossi-flavanone.

Ogni 100 ml contengono:

6,8-Dimetil-5,7,3',4'-tetraidrossiflavanone	1 g
Olio di ricino idrogenato poliossietilenato (40-OE) oppure Polisorbati	15 g
Saccarosio	40 g
Glicole propilenico	5 g
Alcool etilico	10 g
Miscela di p-idrossibenzoati	0,1 g
Aromatizzante	0,5-1 g
Acqua depurata q.b. a	100 ml

ESEMPIO 6

Preparazione di capsule contenenti 6,8-dimetil-5,7,3',4'-tetraidrossi-flavanone.

Ogni capsula da 220 mg contiene:

6,8-Dimetil-5,7,3',4'-tetraidrossi-flavanone	150 mg
Lattosio	64 mg
PUP 30.000 PM	3 mg
Magnesio stearato	3 mg.

ESEMPIO 7

Preparazione di supposte contenenti 6,8-dimetil-5,7,3',4'-tetraidrossi-flavanone.

Ogni supposta da 1,5 g contiene:

6,8-Dimetil-5,7,3',4'-tetraidrossi-flavanone	150 mg
Poliossietilenesorbitan monostearato	125 mg
Mono-di-trigliceridi di acidi grassi vegetali	1125 mg.

ESEMPIO 8

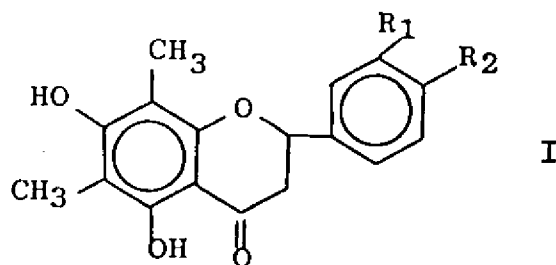
Preparazione di supposte per bambini contenenti 6,8-dimetil-5,7,3',4'-tetraidrossi-flavanone.

Ogni supposta da 1 g contiene:

6,8-Dimetil-5,7,3',4'-tetraidrossi-flavanone	75 mg
Poliossietilenesorbitan monostearato	75 mg
Mono-di-trigliceridi di acidi grassi vegetali	850 mg.

RIVENDICAZIONI

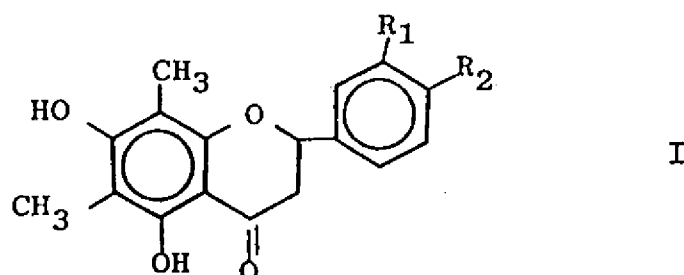
1. Composizioni farmaceutiche ad attività mucoregolatrice, coleretica e ipolipemizzante contenenti come principio attivo composti di formula I



in cui R_1 e R_2 , che possono essere uguali o diversi, rappresentano idrogeno, ossidrile, metossile, tiometile, o un gruppo amminico sostituito.

2. Composizioni farmaceutiche secondo la rivendicazione 1 atte alla somministrazione orale, parenterale, rettale o inalatoria sotto forma di capsule, compresse, confetti, fiale, supposte, aerosols.

3. Composizioni farmaceutiche secondo le rivendicazioni 1 o 2 caratterizzate dal fatto che contengono da 100 a 1000 mg dei composti di formula I ed opportuni eccipienti.
4. Composizioni farmaceutiche secondo le rivendicazioni 1-3, contenenti come principio attivo 6,8-dimetil-5,7,3',4'-tetra-idrossi-flavanone.
5. Composizioni farmaceutiche secondo le rivendicazioni 1-3, contenenti come principio attivo 6,8-dimetil-5,7,4'-triidrossi-flavanone.
6. Composizioni farmaceutiche secondo le rivendicazioni 1-3, contenenti come principio attivo 6,8-dimetil-5,7-diidrossi-4'-tiometil-flavanone.
7. Come nuovi composti, composti di formula I



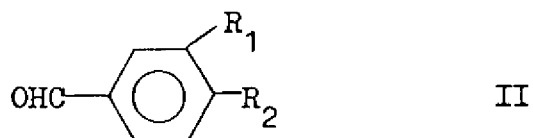
in cui sia R_1 sia R_2 rappresentano metossile oppure almeno uno di essi rappresenta tiometile o un gruppo amminico eventualmente sostituito, mentre l'altro rappresenta idrogeno.

8. Come nuovo composto secondo la rivendicazione 7, il 6,8-dimetil-5,7-diidrossi-3',4'-dimetossi-flavanone.
9. Come nuovo composto secondo la rivendicazione 7, il 6,8-dimetil-5,7-diidrossi-4'-metossi-flavanone.

10. Come nuovo composto secondo la rivendicazione 7, il 6,8-dimetil-5,7-diidrossi-4'-tiometil-flavanone.

11. Come nuovo composto secondo la rivendicazione 7, il 6,8-dimetil-5,7-diidrossi-4'-ammino-flavanone.

12. Procedimento per la preparazione dei composti di formula I caratterizzato dal fatto che il 2,4,6-triidrossi-3,5-dimetil-acetofenone è fatto reagire con un'aldeide aromatica di formula II

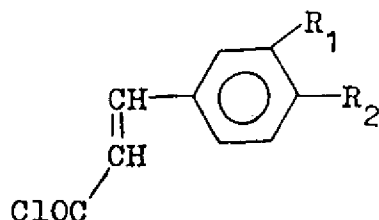


in cui R_1 e R_2 hanno i significati precisati nella rivendicazione 1, in ambiente alcalino.

13. Procedimento secondo la rivendicazione 12 caratterizzato dal fatto che si opera in un solvente costituito da una miscela piperidina/benzene o altri idrocarburi aromatici, allontanando azeotropicamente l'acqua di reazione.

14. Procedimento per la preparazione dei composti di formula I in cui R_1 e R_2 hanno il significato di idrogeno, ossidrile o metossile caratterizzato dal fatto che il 2,4,6-trimetossi-3,5-dimetilacetofenone è fatto reagire con aldeidi aromatiche di formula II in cui R_1 e R_2 hanno il significato di idrogeno o metossile in solventi alcolici ed in presenza di idrossidi di metalli alcalini.

15. Procedimento per la preparazione dei composti di formula I caratterizzato dal fatto che 2,4,6-triidrossi-1,3-dimetil-benzene è fatto reagire con cloruri di acidi cinnammici di formula III



III

in cui R_1 e R_2 hanno i significati sopra esposti, in presenza di catalizzatori di Friedel-Crafts quali AlCl_3 .

16. Procedimento per la preparazione di 2,4,6-triidrossi-3,5-dimetilacetofenone caratterizzato dal fatto che il 2,4,6-triidrossi-1,3-dimetilbenzene, preparato per riduzione secondo Clemmensen della 2,4,6-triidrossi-1,3-benzen dialdeide, è condensato in acetonitrile in ambiente acido e in presenza di cloruro di zinco.

17. Procedimento per la preparazione di 2,4,6-triidrossi-3,5-dimetil-acetofenone secondo la rivendicazione 16 caratterizzato dal fatto che il 2,4,6-triidrossi-1,3-dimetilbenzene è preparato per idrolisi acida dal 2,4,6-triammino-dimetilbenzene, a sua volta ottenuto per riduzione del 2,4,6-trinitro-1,3-dimetilbenzene.

Milano, 10 marzo 1983

Fabrizio Mingola
Studio Consulenza Brevettuale s.r.l.

