



DIC. 1903

321373

321373

PATENTE  
DE  
INVENCION

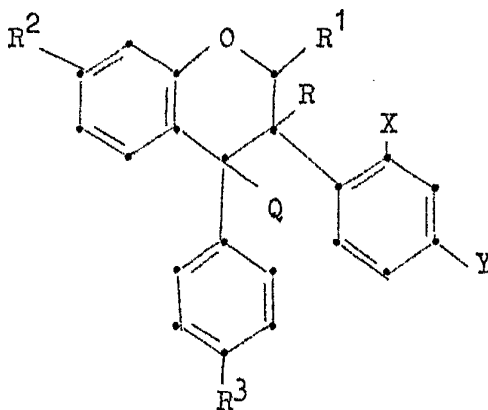
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 4-ARIL-ISOFLAVANOIDES", a favor de la firma alemana E. MERCK A.G., domiciliada en DARMSTADT (Alemania).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Se ha hallado que los 4-aril-isoflavahoidos de la fórmula I

5.



31 DIC



- 2 -

321373

- donde  $R^1$  significa H o alquilo con 1 a 3 átomos de carbono,
- $R^2$  y  $R^3$  significa H, OH, alcoxi o aciloxi con 1 a 6 átomos de carbono,  $-O-(CH_2)_n-NR^4R^5$ ,  $-OSO_3H$ ,  $OPO_3H_2$  o  $OCH_2COZ$ ,
5.  $R^4$  y  $R^5$  significan alquilo con, en cada caso, de 1 a 4 átomos de carbono o, junto con el átomo N, significan un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros,
10. Q significa OH o, junto con R, un doble enlace  $C = C$ ,
- R significa H o, junto con Q, un doble enlace  $V = C$ ,
15. X e Y significan H o F,
- Z significa OH, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono,  $NH_2$  o un grupo amino alquilado con 1 a 6 átomos de carbono, y
20. n significa 2 o 3,

asi como las sales tolerables fisiológicamente con ácidos o bases y las sales amónicas cuaternarias de estos compuestos no solo poseen una escasa acción estrógeno, sino que muestran acciones de inhibición gonadotropínica, contraceptiva, estimulante de la ovulación y/o antifertilizante.

25.

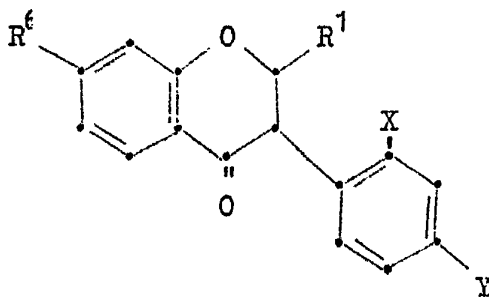


321373

El objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de 4-aril-isoflavanoides de la fórmula I, así como sus sales tolerables fisiológicamente con ácidos o bases y sus sales amónicas cuaternarias, caracterizado

5. porque una isoflavanona de la fórmula II

10.



II

15.

donde  $R^6$  significa un grupo OH bloqueado o  $R^2$ ,

se hace reaccionar con un compuesto metaloorgánico de la fórmula III

20.



III

321373

31



donde  $R^7$  significa un grupo OH bloqueado  
o  $R^3$ ,

M significa MgHal o Li y

Hal significa Cl, Br o J,

5. y los productos obtenidos se tratan a continuación eventual-  
tualmente con agentes desdobladores de agua y/o porque se  
transforma eventualmente uno o los dos radicales  $R^6$  y  $R^7$   
en los radicales  $R^2$  y  $R^3$ ,  
de tal forma que se ligan los grupos hidroxilo bloqueados
10. mediante tratamiento con agentes hidrolizantes o hidrogenolizan-  
tes,  
o se alquila o se acila los grupos hidroxilo libres mediante  
tratamiento con agentes alquilación o acilación,  
o se transforma un grupo de ácido carboxílico o bien de éster
15. alquílico de ácido carboxílico mediante tratamiento con  
agentes aminantes, en un grupo de amida de ácido carboxílico,  
y/o porque compuestos de la fórmula I se transforman even-  
tualmente con ácido o bases o bien agentes de alquilación,  
en sus sales o bien compuestos amónicos cuaternarios tolera-  
bles fisiológicamente.
- 20.

Como grupos alquílicos en el radical  $R^1$  pueden  
entrar en consideración: metilo, etilo, n-propilo o isopro-  
pilo; como grupos alcoxi en los radicales  $R^2$ ,  $R^3$  y Z, por  
ejemplo: metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi,

- 25.



321373

isobutoxi, butoxi secundario, tercibutoxi, amiloxi, isoami-  
loxi, hexiloxi, isohexiloxi. En los radicales  $R^2$  o  $R^3$ ,  
aciloxi puede significar, entre otros: formiloxi, acetoxi,  
propioniloxi, butiriloxi, isobutiriloxi, valeriloxi, isovale-  
5. riloxi, caproiloxi.

El grupo  $-O-(CH_2)_n-NR^4R^5$  significa en primer  
lugar: 2-dimetilaminooctoxi, 2-dietilaminooctoxi, 2-dipropil-  
aminooctoxi, 2-di-n-butilaminooctoxi, 2-pirrolidinooctoxi,  
2-piperidinoctoxi o también 2-morfolinooctoxi o 2-(N-metilpi-  
10. perazino)-octoxi; además, 3-dimetilaminopropoxi, 3-dietilamino-  
propoxi, 3-pirrolidinopropoxi, 3-piperidinopropoxi, 3-morfo-  
linopropoxi.

Z, además de OH, alcoxi,  $NH_2$ , puede tener sobre  
todo las siguientes significaciones: metilamino, dimetilamino,  
15. dietilamino, pirrolidino, piperidino, morfolino.

Los radicales  $R^6$  y  $R^7$  pueden ser asimismo grupos  
OH existentes en forma bloqueada. Como grupos bloqueados  
pueden entrar en consideración todos aquellos que puedan ser  
desdoblados en forma conocida bajo condiciones hidrolizantes  
20. o hidrogenolizantes. De preferencia son de citar como  
tales los grupos benciloxi y tetrahidropirraniloxi, y además  
asimismo los grupos aciloxi inferiores como los arriba cita-  
dos.

Los 4-aryl-isoflavanoides de la fórmula I son  
25. obtenibles mediante reacción de isoflavanonas de la fórmu-

321373

31



la II con compuestos metaloorgánicos de la fórmula III. Como isoflavanonas de la fórmula III pueden entrar en consideración principalmente:

- isoflavanona, 2-metil-siflavanona, 2-otil-isoflavanona,
5. 7-metoxi-isoflavanona, 2-metil-7-metoxi-isoflavanona, 2-otil-7-metoxi-isoflavanona, 7-benciloxi-isoflavanona, 2-metil-7-benciloxi-isoflavanona, 2-otil-7-benciloxi-isoflavanona, 7-hidroxi-isoflavanona, 2-metil-7-hidroxi-isoflavanona, 2-otil-7-hidroxi-isoflavanona, 7-(tetrahidropirani-
10. -(2)-oxi)-isoflavanona, 2-metil-7-(tetrahidropirani-(2)-oxi)-isoflavanona, 2-otil-7-(tetrahidropirani-(2)-oxi)-isoflavanona, 1'-flúor-isoflavanona, 2-metil-2'-flúor-isoflavanona, 2-otil-2'-flúor-isoflavanona, 7-benciloxi-2'-flúor-isoflavanona, 2-metil-7-benciloxi-2'-flúor-
15. -isoflavanona, 2'-otil-7-benciloxi-2'-flúor-isoflavanona, 4'-flúor-isoflavanona, 2-metil-4'-flúor-isoflavanona, 2-otil-4'-flúor-isoflavanona, 7-benciloxi-4'-flúor-isoflavanona, 2-metil-7-benciloxi-4'-flúor-isoflavanona, 2-otil-7-benciloxi-4'-flúor-isoflavanona, 7-metoxi-2'-flúor-
20. -isoflavanona, 2-metil-7-metoxi-2'-flúor-isoflavanona, 2-otil-7-metoxi-2'-flúor-isoflavanona, 7-metoxi-4'-flúor-isoflavanona, 2-metil-7-metoxi-4'-flúor-isoflavanona, 2-otil-7-metoxi-4'-flúor-isoflavanona, 7-(tetrahidropirani-(2)-oxi)-2'-flúor-isoflavanona, 2-metil-7-(tetrahidropira-
25. ni-(2)-oxi)-2'-flúor-isoflavanona, 2-otil-7-(tetrahidropira-



321373

ranil-(2)-oxi)-2'-flúor-isoflavanona, 7-(tetrahidropirani-  
-(2)-oxi)-4'-flúor-isoflavanona, 2-notil-7-(tetrahidropi-  
ranil-(2)-oxi)-4'-flúor-isoflavanona, 2-ctil-7-(tetrahidro-  
piranil-(2)-oxi)-4'-flúor-isoflavanona.

5. Como compuestos metaloorgánicos de la fórmula III pueden entrar en consideración todos aquellos que se derivan del clorobenceno, bromobenceno, yodobenceno, p-cloroanisol, p-bromoanisol, p-yodoanisol, éter de p-clorofenil-(2-dietilaminoctilo), éter de p-bromofenil-(2-dietilaminoctilo), éter de p-clorofenil-(2-pirrolidinoctilo), éter de p-bromofenil-(2-pirrolidinoctilo), éter de p-clorofenil-bencílico, éter de p-bromofenilbencílico, éter de p-yodofenilbencílico, éter de p-clorofenil-tetrahidropirani-  
10. lo-(2)-, éter de p-bromofenil-tetrahidropirani-  
15. lo-(2).

- La reacción de una isoflavanona de la fórmula II con un compuesto organometálico de la fórmula III se realiza convenientemente en un disolvente cualquiera, como el éter, anisol, éter dibencílico, dioxano, benceno, toluol, cloruro  
20. notilénico o, de preferencia, el tetrahidrofurano o en mezclas de estos disolventes. En muchos casos es ventajosa la adición de un ácido Lewis adecuado, como el bromuro magnésico, para formar complejo. En general, se adiciona la cetona en solución o en forma sólida a una solución del compuesto  
25. metaloorgánico en uno de los disolventes citados. La reac-

321373



ción es generalmente exotérmica; la temperatura reaccional se halla en general entre  $-10^{\circ}$  y  $+70^{\circ}$ , de preferencia sin embargo a temperatura ambiente. Al finalizar la reacción, la mezcla reaccional puede todavía calentarse durante 1 hora

5. hasta ebullición del disolvente utilizado.

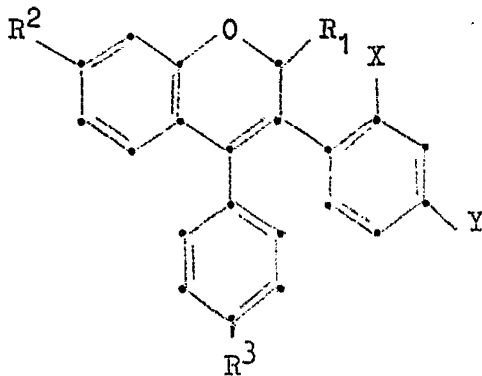
Después de terminada la reacción, el producto reaccional se hidroliza, eventualmente tras evaporación y recuperación del disolvente. Si la hidrólisis se realiza en frío con agua o bajo condiciones ácidas, por ejemplo con ayuda de solución de cloruro amónico acuoso o ácido clorhídrico diluido, no se desdobra normalmente agua y se obtienen los carbinoles de la fórmula I ( $Q = OH$ ,  $R = H$ ).

10.

Por el contrario, si se obtienen los productos de deshidratación de la fórmula IV

15.

20.



IV



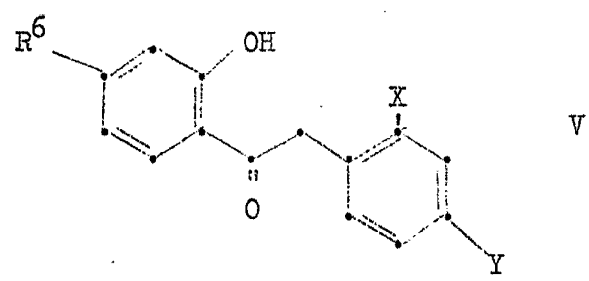
321373

- pueden deshidratizarse los carbinoles de la fórmula I (Q = OH, R = H). Esto puede efectuarse bajo condiciones suaves mediante tratamiento con ácidos. Por ejemplo, pueden tratarse, en caliente o durante largo tiempo en frío, los carbinoles
5. con ácido mineral diluido, como el ácido sulfúrico acuoso o ácido clorhídrico acuoso. También son aplicables otros de los métodos de desdoblamiento de agua usuales, por ejemplo tratamiento con ácido fórmico, ácido perclórico, ácido p-toluolsulfónico, ácido acético, anhídrido acético, cloruro
  10. del ácido p-toluolsulfónico o con cloruro de tionilo, oxiclorigenol de fósforo, cloruro del ácido metansulfónico o clorsulfito metílico en piridina. La deshidratación puede efectuarse en presencia de uno de los disolventes inertes usuales (por ejemplo, el dioxano, tetrahydrofurano, metanol o éter).
  15. También es posible renunciar a una aislación de los carbinoles. Por ejemplo, se alcanza directamente los 4-aril-3-isoflavonos de la fórmula IV, cuando se efectúa en caliente la elaboración de la reacción de Grignard con ácidos minerales diluidos.
  20. Los compuestos de partida de la fórmula II son obtenibles mediante reacción de desoxibenzoínas de la fórmula V



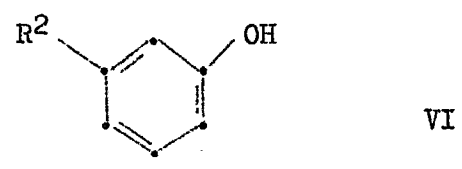
321373

5.



con ésteres inferiores u ortoésteres, de preferencia éster etílico del ácido fórmico, éster trietílico del ácido ortofórmico, o con una mezcla de una sal alcalina y un anhídrido de ácido carboxílico correspondiente, por ejemplo acetato sódico y anhídrido acético o propionato sódico y anhídrido del ácido propiónico, y eventualmente a continuación bloqueo de un grupo OH en posición 7, de preferencia como éter bencílico o éter tetrahidropiránico, bajo las condiciones citadas en la literatura de tales reacciones de condensación de éster o de bloqueo. Las desoxibenzoinas de la fórmula V pueden prepararse a partir de fenoles de la fórmula VI

20.



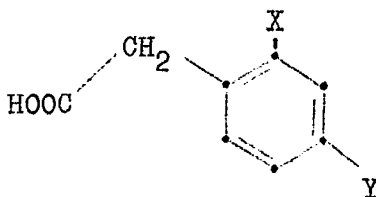
25.

321373



y derivados de ácidos fenilacéticos de la fórmula VII

5.



VII

de preferencia los cianuros bencílicos correspondientes, según los métodos citados en la literatura de la síntesis de Friedel-Crafts o de la síntesis de Hoesch o del desplazamiento de Frieschen.

En un compuesto de la fórmula I es posible transformar uno o ambos radicales  $R^6$  y  $R^7$  en radicales  $R^2$  y  $R^3$  (diferentes de  $R^6$  o bien  $R^7$ ). Tales transformaciones pueden efectuarse sistemáticamente según métodos que se conocen o se describen en la literatura.

Así, pueden liberarse, mediante hidrólisis o hidrogenólisis, los grupos hidroxilo bloqueados. Por ejemplo, pueden hidrolizarse grupos hidroxilo esterificados, en medio básico, neutro o ácido. Como bases pueden entrar en consideración el hidróxido sódico o potásico, especialmente acuoso, acuoso-alcohólico o alcohólico; como ácidos son de tener en consideración sobre todo el ácido clorhídrico y el ácido sulfúrico. Si se utilizan como compuestos de partida de la



# 321373

fórmula II los grupos de éster, pueden éstos transformarse, bajo las condiciones de reacción con el compuesto metaloorgánico III con hidrólisis subsiguiente, en los grupos hidroxí. Los grupos hidroxí esterificados en forma de acetal pueden

5. desdoblarse hidrolíticamente en forma ácida, hidrogenolíticamente en forma de éter benzílico, de preferencia con hidrógeno en un catalizador de platino o de paladio, en presencia de un disolvente inerte, como metanol, etanol, acetato etílico o ácido acético.

10. Además, es posible alquilar o acilar grupos hidroxí libres. Como caso especial de una alquilación es también de comprender la esterificación de un compuesto de la fórmula I, en el que  $R^2$  y/o  $R^3$  significan  $-OCH_2COOH$ .

La esterificación puede efectuarse, por ejemplo,

15. mediante reacción con haluros o sulfatos alquílicos correspondientes o ésteres alquílicos inferiores en presencia de álcali, como hidróxido sódico o hidróxido potásico o carbonato sódico o carbonato potásico, con lo que también puede adicionarse uno de los disolventes inertes usuales, como acetona o

20. metilacetona. Es importante la transformación de los grupos hidroxí fenólicos en substituyentes de la fórmula  $-O-(CH_2)_n-NR^4R^5$  ó  $-OCH_2COZ$ . Según esto, pueden hacerse reaccionar los compuestos de partida fenólicos por ejemplo con yoduro metílico, sulfato dimetílico, haluros etílicos,

25. haluros propílicos, haluros isopropílicos, haluros n-butílicos,



321373

- haluros isobutílicos, haluros anílicos, haluros isoamílicos, haluros hexílicos o haluros isohexílicos, haluros 2-dialquilaminoetílicos, como el haluro 2-dietilaminoetílico, haluro 2-dietilaminoetílico, haluro 2-metiletilaminoetílico, haluro
5. 2-pirrolidinoetílico, haluro 2-piperidinoetílico, haluro 2-morfolinoetílico o haluro 3-dialquilaminopropílico como el haluro 3-dietilaminopropílico, haluro 3-dietilaminopropílico, haluro 3-pirrolidinopropílico, haluro 3-piperidinopropílico, haluro 3-morfolinopropílico o con los alcoholes correspondientes.
  10. tos. Como haluros son adecuados los cloruros, bromuros o yoduros. Tales esterificaciones se efectúan, por ejemplo, según el principio de una síntesis de Williamson, con lo que se parte de los fenolatos alcalinos correspondientes (fenolato sódico o potásico). Pero también es posible hacer
  15. reaccionar los fenoles libres con los alcoholes correspondientes o bien aminoalcoholes substituídos en presencia de catalizadores ácidos, como el ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido p-toluolsulfónico. El radical  $-OCH_2COZ$  puede efectuarse mediante esterificación de los grupos OH fenólicos con
  20. ácido bromoacético o ácido cloroacético o sus derivados, Además de los ácidos libres son aquí especialmente adecuados los ésteres metílico y etílico correspondientes, anidas y dialquilanidas, como por ejemplo el éster metílico o etílico de ácido cloroacético, cloroacetanida, N,N-dietilcloro-
  25. acetanida.



321373

- Una acilación de los grupos hidroxilo puede ser efectuada mediante calentamiento con un anhídrido o haluro del ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido valeriano, ácido isovaleriano o
5. ácido caprónico, ventajosamente en presencia de una base como la piridina o de una sal alcalina del ácido correspondiente o también de una dosis adecuada de ácido mineral, como el ácido sulfúrico o ácido clorhídrico. Los ésteres de ácido fosfórico se obtienen ventajosamente mediante
  10. esterificación con oxicloriguro de fósforo en piridina; el éster de ácido sulfúrico mediante reacción con ácido sulfaníco en piridina y a continuación hidrólisis alcalina.

- Las esterificaciones de los grupos carboximetoxi se realizan en forma usual mediante reacción con el alcohol correspondiente, como el metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, butanol secundario, terciobutanol, alcohol anílico, alcohol isoanílico, n-hexanol o isohexanol, en presencia de un ácido, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico o ácido p-toluolsulfónico. Además, puede
20. añadirse un disolvente inerte adicional, como el benceno, toluol, cloriguro metilénico, dicloroetano, con lo que se destila azeotrópicamente con ventaja el agua formada. Una esterificación puede lograrse también, naturalmente, con diazoalcanos, por ejemplo diazometano, en éter, tetrahydro-
  25. furano o dioxano.



En un compuesto de la fórmula I, en la que  $R^1$  y/o  $R^3$  significan  $-OCH_2COOH$  o  $-OCH_2COO$ alquilo, los grupos de ácido carboxílico o bien de éster alquílico de ácido carboxílico pueden transformarse, mediante tratamiento con amoníaco,

5. sales anónicas, alquilaminas o dialquilaminas, eventualmente después de transformación previa en el cloruro o bien bromuro de ácido correspondiente, en un grupo de anida de ácido carboxílico. Estas reacciones pueden efectuarse en presencia de un disolvente inerte, de preferencia en benceno o cloroformo.
10. Sin embargo, también puede utilizarse un exceso del agente aminante como disolvente.

Un derivado amino obtenido según el procedimiento de la invención, puede ser transformado con un ácido, en la forma usual, en la sal de adición de ácido correspondiente.

15. Para esta transformación pueden entrar en consideración aquellos ácidos que forman sales que no son nocivas fisiológicamente. Así, puede utilizarse ácidos orgánicos e inorgánicos, como por ejemplo los ácidos carboxílicos o sulfónicos mono o polibásicos, alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, como el ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido pivalínico, ácido dietilacético, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimelínico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácidos aminocarboxílicos, ácido sulfamínico,
20. ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilpropiónico,

81



ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido metansulfónico, ácido etandisulfónico, ácido beta-hidroxietansulfónico, ácido p-toluolsulfónico, ácidos naftalin-monosulfónicos y naftalin-disulfónico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, hidrácidos, o ácidos fosfóricos, como el ácido ortofosfórico, etc.

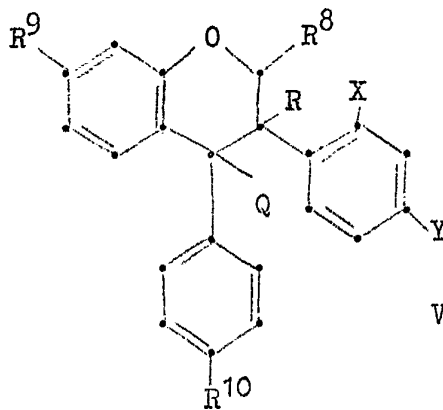
Por último, es posible transformar aquellos compuestos de la fórmula I, en los que R<sup>2</sup> y/o R<sup>3</sup> significan -OSO<sub>3</sub>H ó OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, mediante tratamiento con una base, en forma usual, en la sal metálica o bien amónica correspondiente. Para estas reacciones pueden entrar en consideración todas las bases que suministran sales no nocivas fisiológicamente. Así, pueden utilizarse bases orgánicas o inorgánicas, como por ejemplo el hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico, así como los carbonatos correspondientes, además el amoníaco, monoctanolamina, dietanolamina y la trietanolamina.

Los isoflavonoides de la fórmula I, que contienen grupos básicos, pueden además transformarse mediante tratamiento con agentes de alquilación, como el yoduro metílico, sulfato dimetílico o los haluros etílicos, en sus compuestos amónicos cuaternarios tolerables fisiológicamente.

Se pueden preparar de preferencia, según la invención, compuestos de la siguiente fórmula VIII



5.



VIII

10.

15.

donde  $R^8$  significa H,  $CH_3$  o  $C_2H_5$ ,  
 $R^9$  y  $R^{10}$  significan H, OH,  $-OCH_3$ , 2-dinotila-  
minoctoxi, 2-diethylaminoctoxi, 2-piperidinoctoxi,  
2-pirrolidinoctoxi,  $-OSO_3H$ ,  $-OPO_3H_2$  o  
 $-OCH_2COW$ , y

W significa OH,  $OCH_3$ ,  $OC_2H_5$ ,  $NH_2$ , dietila-  
mino, pirrolidino, piperidino o morfolino,

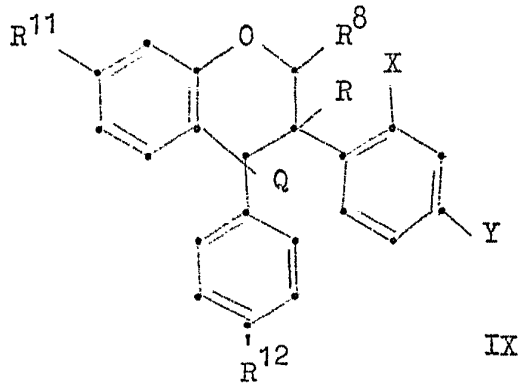
20.

asi como las sales de estos compuestos.

Especialmente valiosos son los compuestos de las  
fórmula IX a XI



5.



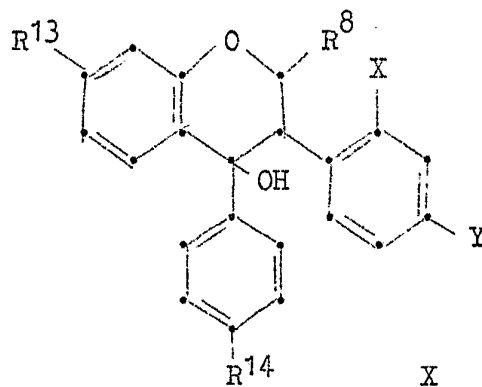
10.

donde  $R^{11}$  significa H, OH,  $-OCH_3$ ,  $-OSO_3H$ ,  $OPO_3H_2$ ,  
o  $-OCH_2COO$  y

$R^{12}$  significa H, OH,  $-OCH_3$ , 2-dietilamino-  
octoxi, 2-dietilaminooctoxi, 2-piperidinoctoxi o  
2-pirrolidinoctoxi,

15. y sus sales;

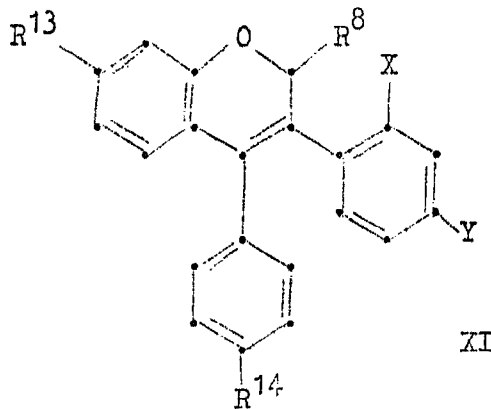
20.





donde  $R^{13}$  significa H, OH o  $OCH_3$  y  
 $R^{14}$  significa H, OH o  $OCH_3$ ;

5.



10.

15.

Los nuevos compuestos pueden colocarse en mezcla con vehículos de medicamento usuales en la medicina humana o en la veterinaria. Como sustancias de vehículo pueden entrar en consideración aquellas materias orgánicas o

20.

inorgánicas que son adecuadas para la aplicación parentérica, entérica o tópica, y que no entran en reacción con los nuevos compuestos, como por ejemplo agua, aceites vegetales, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, almidón, estearato magnésico, talco, vaselina, colesterolina, etc. Para la aplicación paren-

25.

térica se utilizan en especial soluciones, de preferencia

31 D



321373

soluciones oleosas o acuosas, así como suspensiones, emulsiones o implantados. Para la aplicación entérica, pueden utilizarse además tabletas o grageas; para la aplicación tópica, ungüentos o cremas que se esterilizan eventualmente o se

- 5. tratan con materias auxiliares, como agentes de conservación, estabilizadores o humectantes, o sales para influir la presión osmótica o con sustancias tampón.

Las substancias según la invención se aplican de preferencia en dosificación de 1 a 500 mg por unidad de

- 10. dosificación.

EJEMPLO 1.

- 15. 0,66 g de isoflavanona, disueltos en 30 cc de benceno absoluto, se adicionan a gotas a una solución de Grignard etérica de 0,23 g de magnesio y 2,2 g de p-bromoanisol. El éter se destila y la mezcla se hierve durante 16 horas. Se enfría, se trata con 100 cc de ácido clorhídrico al 10%, se separa la capa bencénica, se lava con
- 20. agua, lejía de sosa al 10% y de nuevo con agua, se seca sobre sulfato sódico y se elimina el disolvente. El 4-anisil-4-hidroxi-isoflavano obtenido es recristalizado en cloroformo/éter. Punto de fusión, 144-145°.

- 25. Son obtenibles análogamente a partir de las isoflavanonas correspondientes, los 4-hidroxi-isoflavanos siguientes



321373

tos:

- 4-fenil-4-hidroxi-isoflavano, de punto de fusión 127-131º,  
2-metil-4-fenil-4-hidroxi-isoflavano,  
2-etil-4-fenil-4-hidroxi-isoflavano, de punto de fusión  
5. 121-123º,  
4-fenil-2'-flúor-4-hidroxi-isoflavano,  
4-fenil-4'-flúor-4-hidroxi-isoflavano,  
4-fenil-7-metoxi-4-hidroxi-isoflavano, de punto de fusión  
151-152º,  
10. 2-metil-4-fenil-7-metoxi-4-hidroxi-isoflavano,  
2-etil-4-fenil-7-metoxi-4-hidroxi-isoflavano, 2 isómeros, de  
punto de fusión 158º o bien 105º,  
4-fenil-7-metoxi-2'-flúor-4-hidroxi-isoflavano,  
2-metil-4-anisil-4-hidroxi-isoflavano,  
15. 2-etil-4-anisil-4-hidroxi-isoflavano,  
4-anisil-2'-flúor-4-hidroxi-isoflavano,  
4-anisil-4'-flúor-4-hidroxi-isoflavano,  
4-anisil-7-metoxi-4-hidroxi-isoflavano,  
2-metil-4-anisil-7-metoxi-4-hidroxi-isoflavano,  
20. 2-etil-4-anisil-7-metoxi-4-hidroxi-isoflavano, de punto de  
fusión 105-106º,  
4-anisil-7-metoxi-2'-flúor-4-hidroxi-isoflavano.

31 D



321373

E J E M P L O 2.

0,68 g de isoflavanona, disueltos en 30 cc de benceno absoluto, se tratan a gotas con una solución etérica de 4 milimoles de fenil-litio. La claboración ulterior se efectua como en el Ejemplo 1. Se obtiene el 4-fenil-4-hidroxi-isoflavano, de punto de fusión 127-131°.

E J E M P L O 3.

10. Como en el ejemplo 2, se hace reaccionar la isoflavanona con fenil-litio en benceno/éter. Se elabora como en el Ejemplo 1, pero, tras la adición de adición clorhídrico al 10%, se calienta todavía, durante 5 horas, al baño de vapor. De esta forma se obtiene el 4-fenil-3-isoflavano, de punto de fusión 130-132°(éter/éter de petróleo).

Analógamente son obtenibles de las isoflavanonas correspondientes, los 3-isoflavenos siguientes:

- 20. 2-metil-4-fenil-4-isoflaveno,
- 2-etil-4-fenil-3-isoflaveno,
- 4-fenil-2'-flúor-3-isoflaveno,
- 4-fenil-4'-flúor-3-isoflaveno,
- 4-fenil-7-metoxi-3-isoflaveno,
- 25. 2-metil-4-fenil-7-metoxi-3-isoflaveno,

31



321373

- 2-ctil-4-fenil-7-metoxi-3-isoflavono,
- 4-fenil-7-metoxi-2'-flúor-3-isoflavono,
- 4-anisil-3-isoflavono, de punto de fusión 119-121º,
- 2-metil-4-anisil-3-isoflavono,
- 5. 2-ctil-4-anisil-3-isoflavono,
- 4-anisil-2'-flúor-3-isoflavono,
- 4-anisil-4'-flúor-3-isoflavono,
- 4-anisil-7-metoxi-3-isoflavono, punto de fusión 162-165º,
- 2-metil-4-anisil-7-metoxi-3-isoflavono,
- 10. 2-ctil-4-anisil-7-metoxi-3-isoflavono,
- 4-anisil-7-metoxi-2'-flúor-3-isoflavono,

E J E M P L O 4.

- 15. a) Análogamente al Ejemplo 1 se obtiene a partir de la 7-(tetrahidropiranyl-(2)-oxi)-isoflavanona y el bromuro fenilmagnésico, el 4-fenil-4-hidroxi-7-(tetrahidropiranyl-(2)-oxi)-isoflavano, con lo que se fija la descomposición con solución de cloruro amónico acuoso en lugar de ácido clorhídrico. En la solución de lavado sódico-alcalina pueden obtenerse, mediante acilación y extracción, una pequeña dosis de 4-fenil-4,7-dihidroxi-isoflavano. Análogamente son obtenibles a partir de las isoflavanonas correspondientes, los 4-hidroxi-7-(tetrahidropiranyl-
- 20.
- 25. -(2)-oxi)-isoflavanos siguientes:



- 2-netil-4-fenil-4-hidroxi-7-(tetrahidropirani-(2)-oxi)-isoflavano,
- 2-etil-4-fenil-4-hidroxi-7-(tetrahidropirani-(2)-oxi)-isoflavano,
- 4-anisil-4-hidroxi-7-(tetrahidropirani-(2)-oxi)-isoflavano,
5. 2-netil-4-anisil-4-hidroxi-7-(tetrahidropirani-(2)-oxi)-isoflavano,
- 2-etil-4-anisil-4-hidroxi-7-(tetrahidropirani-(2)-oxi)-isoflavano.
- Análogamente son obtenibles a partir del bromuro de
10. p-(tetrahidropirani-(2)-oxi)-fenilmagnesio y las isoflavonas correspondientes, el 4-(tetrahidropirani-(2)-oxi)-4-hidroxi-isoflavano y sus derivados siguientes:
- 2-netil-4-(p-tetrahidropirani-(2)-oxi)-4-hidroxi-isoflavano,
15. 2-etil-4-(p-tetrahidropirani-(2)-oxi)-4-hidroxi-isoflavano,
- 2'-flúor-4-(p-tetrahidropirani-(2)-oxi)-4-hidroxi-isoflavano,
- 4'-flúor-4-(p-tetrahidropirani-(2)-oxi)-4-hidroxi-isoflavano,
- 7-metoxi-4-(p-tetrahidropirani-(2)-oxi)-4-hidroxi-isoflavano,
20. 2-netil-7-metoxi-4-(p-tetrahidropirani-(2)-oxi)-4-hidroxi-isoflavano,
- 2-etil-7-metoxi-4-(p-tetrahidropirani-(2)-oxi)-4-hidroxi-isoflavano,
- 7-metoxi-2'-flúor-4-(p-tetrahidropirani-(2)-oxi)-4-hidroxi-isoflavano,
- 25.



7-metoxi-4'-flúor-4-(p-tetrahidropiraniil-(2)-oxi)-  
-4-hidroxi-isoflavano.

- b) 2 g de 4-fenil-4-hidroxi-7-(tetrahidropiraniil-(2)-oxi)-  
-isoflavano se hierven a reflujo, durante 2.1/2 horas,  
5. en 50 cc de ácido clorhídrico acuosoctanólico al 5%.  
Tras el enfriado, se elabora con cloroformo y agua en  
forma usual, con lo que se obtiene el 4-fenil-7-hidroxi-  
-3-isoflavano.
10. Análogamente son obtenibles los 7-hidroxi-3-isoflavanos  
siguientes:
- 2-metil-4-fenil-7-hidroxi-3-isoflavano,  
2-etil-4-fenil-7-hidroxi-3-isoflavano,  
4-anisil-7-hidroxi-3-isoflavano,  
15. 2-metil-4-anisil-7-hidroxi-3-isoflavano,  
2-etil-4-anisil-7-hidroxi-3-isoflavano,  
asi como el 4-(p-hidroxifenil)-3-isoflavano (punto de  
fusión 188-189°) y sus derivados siguientes:
20. 2-metil-4-(p-hidroxifenil)-3-isoflavano,  
2-etil-4-(p-hidroxifenil)-3-isoflavano,  
2'-flúor-4-(p-hidroxifenil)-3-isoflavano,  
4'-flúor-4-(p-hidroxifenil)-3-isoflavano,  
7-metoxi-4-(p-hidroxifenil)-3-isoflavano de punto  
de fusión 118°
25. 2-metil-7-metoxi-4-(p-hidroxifenil)-3-isoflavano,

321373<sup>31 D</sup>



2-etil-7-metoxi-4-(p-hidroxifenil)-3-isoflavono,  
7-metoxi-2'-flúor-4-(p-hidroxifenil)-3-isoflavono,  
7-metoxi-4'-flúor-4-(p-hidroxifenil)-3-isoflavono,

5. EJEMPLO 5.

a) Análogamente al Ejemplo 1, se obtiene a partir de isoflavanona y bromuro p-benciloxifenilmagnésico, el 4-(p-benciloxifenil)-4-hidroxi-isoflavano, de punto de fusión 122-123°.

Análogamente son accesibles los 4-(p-benciloxifenil)-4-hidroxi-isoflavanos siguientes:

15. 2-metil-4-(p-benciloxifenil)-4-hidroxi-isoflavano,  
2-etil-4-(p-benciloxifenil)-4-hidroxi-isoflavano,  
2'-flúor-4-(p-benciloxifenil)-4-hidroxi-isoflavano,  
4'-flúor-4-(p-benciloxifenil)-4-hidroxi-isoflavano,  
7-metoxi-4-(p-benciloxifenil)-4-hidroxi-isoflavano,  
20. 2-metil-7-metoxi-4-(p-benciloxifenil)-4-hidroxi-  
-isoflavano,  
2-etil-7-metoxi-4-(p-benciloxifenil)-4-hidroxi-  
-isoflavano (2 isómeros,  
punto de fusión 126° o 137°)  
7-metoxi-2'-flúor-4-(p-benciloxifenil)-4-hidroxi-  
-isoflavano,  
25. 7-metoxi-4'-flúor-4-(p-benciloxifenil)-4-hidroxi-  
-isoflavano,



y a partir de las 7-benciloxiisoflavanonas correspondientes, los 4-hidroxi-7-benciloxi-isoflavanos siguientes:

5. 4-fenil-4-hidroxi-7-benciloxi-isoflavano,  
2-metil-4-fenil-4-hidroxi-7-benciloxi-isoflavano,  
2-etil-4-fenil-4-hidroxi-7-benciloxi-isoflavano,  
4-anisil-4-hidroxi-7-benciloxi-isoflavano,  
2-metil-4-anisil-4-hidroxi-7-benciloxi-isoflavano,  
2-etil-4-anisil-4-hidroxi-7-benciloxi-isoflavano,
10. b) 2 g de 4-(benciloxifenil)-4-hidroxi-isoflavano se disuelven en 200 cc de acetato etílico y se sacuden con hidrógeno en paladio-carbono al 5%, a temperatura ambiente y a presión normal. Se filtra, se concentra y cromatografía en gel silíceo. Mediante elución con benceno
15. se obtiene el 4-(p-hidroxifenil)-4-hidroxi-isoflavano amorfo, que se utiliza luego directamente.

Análogamente son obtenibles mediante hidrogenólisis de los compuestos benciloxi correspondientes, los 4-(p-

20. -hidroxifenil)-4-hidroxi-isoflavanos siguientes:  
2-metil-4-(p-hidroxifenil)-4-hidroxi-isoflavano,  
2-etil-4-(p-hidroxifenil)-4-hidroxi-isoflavano,  
2'-flúor-4-(p-hidroxifenil)-4-hidroxi-isoflavano,
25. 4'-flúor-4-(p-hidroxifenil)-4-hidroxi-isoflavano,



# 321373

7-metoxi-4-(p-hidroxifenil)-4-hidroxi-isoflavano, de punto de fusión 173°

2-metil-7-metoxi-4-(p-hidroxifenil)-4-hidroxi-isoflavano,

5.

2-etil-7-metoxi-4-(p-hidroxifenil)-4-hidroxi-isoflavano (2 isómeros, punto de fusión 112° o bien 150-152°),

7-metoxi-2'-flúor-4-(p-hidroxifenil)-4-hidroxi-isoflavano,

7-metoxi-4'-flúor-4-(p-hidroxifenil)-4-hidroxi-isoflavano,

asi como los 4,7-dihidroxi-isoflavanos siguientes:

10.

4-fenil-4,7-dihidroxi-isoflavano,

2-metil-4-fenil-4,7-dihidroxi-isoflavano,

2-etil-4-fenil-4,7-dihidroxi-isoflavano,

anisil-4,7-dihidroxi-isoflavano,

2-metil-4-anisil-4,7-dihidroxi-isoflavano,

25.

2-etil-4-anisil-4,7-dihidroxi-isoflavano,

4-(p-2-dimetilaminooctoxifenil)-4,7-dihidroxi-isoflavano,

2-metil-4-(p-2-dimetilaminooctoxifenil)-4,7-dihidroxi-isoflavano,

20.

2-etil-4-(p-2-dimetilaminooctoxifenil)-4,7-dihidroxi-isoflavano,

4-(p-2-dietilaminooctoxifenil)-4,7-dihidroxi-isoflavano,

2-metil-4-(p-2-dietilaminooctoxifenil)-4,7-dihidroxi-isoflavano,

25.

2-etil-4-(p-2-dietilaminooctoxifenil)-4,7-dihidroxi-isoflavano,



31 D/

321373

- 29 -

- c) 0,99 g de 4-(p-hidroxifenil)-4-hidroxi-isoflavano se calientan en baño de vapor, durante 5 horas, con una mezcla de 0,7 cc de ácido sulfúrico concentrado y 13 cc de dioxano. Se enfría, se vierte sobre hielo, se extrae con cloroformo, se lava con agua, se seca la capa clorofórmica sobre sulfato sódico, se concentra y el 4-(p-hidroxifenil)-3-isoflavano obtenido recristaliza en éter/éter de petróleo; punto de fusión, 188-189°.
- 5.
10. Son obtenibles análogamente de los 4,7-dihidroxi-isoflavanos correspondientes, los 7-hidroxi-3-isoflavanos siguientes:
- 15.
- 4-(p-2-dimetilaminoctoxifenil)-7-hidroxi-3-flavono,  
2-etil-4-(p-2-dimetilaminoctoxifenil)-7-hidroxi-3-isoflavono,  
2-etil-4-(p-2-dimetilaminoctoxifenil)-7-hidroxi-3-isoflavono.
- EJEMPLO 6.
20. 0,5 g de 4-fenil-7-hidroxi-3-isoflavano se hierven, durante 24 horas, en una atmósfera de nitrógeno, con 0,3 g de éster etílico del ácido cloroacético y 0,35 g de carbonato potásico, exento de agua, en 10 cc de acetona. La acetona es destilada y se elabora con agua y cloruro metilónico en la
25. forma usual, con lo que se obtiene el 4-fenil-7-carboctoxi-

370



321373

-metoxi-3-isoflavano.

Análogamente son obtenibles los 4-hidroxi-7-carbo-  
otoxinotoxi-isoflavanos siguientes:

- 5. 4-fenil-4-hidroxi-7-carboctoxinotoxi-isoflavano,  
2-metil-4-fenil-4-hidroxi-7-carboctoxinotoxi-isoflavano,  
2-etil-4-fenil-4-hidroxi-7-carboctoxinotoxi-isoflavano,  
4-anisil-4-hidroxi-7-carboctoxinotoxi-isoflavano,  
2-metil-4-anisil-4-hidroxi-7-carboctoxinotoxi-isoflavano,  
2-etil-4-anisil-4-hidroxi-7-carboctoxinotoxi-isoflavano,
- 10. 4-(p-2-dimetilaminotoxifenil)-4-hidroxi-7-carboctoxinotoxi-isoflavano,  
2-metil-4-(p-2-dimetilaminotoxifenil)-4-hidroxi-7-  
-carboctoxinotoxi-isoflavano,  
2-etil-4-(p-2-dimetilaminotoxifenil)-4-hidroxi-7-  
-carboctoxinotoxi-isoflavano,

15. los 4-hidroxi-7-carbonotoxinotoxi-isoflavanos siguientes:

- 4-fenil-4-hidroxi-7-carbonotoxinotoxi-isoflavano,  
2-metil-4-fenil-4-hidroxi-7-carbonotoxinotoxi-isoflavano,  
2-etil-4-fenil-4-hidroxi-7-carbonotoxinotoxi-isoflavano,
- 20. 4-anisil-4-hidroxi-7-carbonotoxinotoxi-isoflavano,  
2-metil-4-anisil-4-hidroxi-7-carbonotoxinotoxi-isoflavano,  
2-etil-4-anisil-4-hidroxi-7-carbonotoxinotoxi-isoflavano;

los 7-carboctoxinotoxi-3-isoflavanos siguientes:

321373

31



- 2-metil-4-fenil-7-carboctoxinetoxi-3-isoflaveno,
- 2-ctil-4-fenil-7-carboctoxinetoxi-3-isoflaveno,
- 4-anisil-7-carboctoxinetoxi-3-isoflaveno,
- 2-metil-4-anisil-7-carboctoxinetoxi-3-isoflaveno,
- 5. 2-ctil-4-anisil-7-carboctoxinetoxi-3-isoflavono,
- 4-(p-2-dimetilaminooctoxifenil)-7-carboctoxinetoxi-3-isoflavono,
- 2-metil-4-(p-2-dimetilaminooctoxifenil)-7-carboctoxinetoxi-3-isoflavono,
- 2-ctil-4-(p-2-dimetilaminooctoxifenil)-7-carboctoxinetoxi-3-isoflavono,

10. y los 7-carbonetoxinetoxi-3-isoflavonos siguientes:

- 4-fenil-7-carbonetoxinetoxi-3-isoflavono,
- 2-metil-4-fenil-7-carbonetoxinetoxi-3-isoflavono,
- 2-ctil-4-fenil-7-carbonetoxinetoxi-3-isoflavono,
- 15. 4-anisil-7-carbonetoxinetoxi-3-isoflavono,
- 2-metil-4-anisil-7-carbonetoxinetoxi-3-isoflavono,
- 2-ctil-4-anisil-7-carbonetoxinetoxi-3-isoflavono,

EJEMPLO 7.

20.

1 g de 4-(p-hidroxifenil)-3-isoflavono y 4 g de cloruro 2-pirrolidinooctílico se hierven bajo agitación, durante 20 horas, con 1,2 g de carbonato potásico exento de agua en 40 cc de acetona absoluta. Se concentra, se adiciona agua y éter, se separan las capas, se seca sobre hidróxido potásico, se evapora

25.



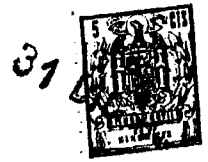
321373

y cromatografía en óxido de aluminio. Se eluye el 4-(p-pirrolidinoctoxifenil)-3-isoflavono con cloroformo y a continuación recristaliza en acetona/éter; punto de fusión 98-99°.

Son obtenibles análogamente, a partir de los compuestos

5. dihidroxi correspondientes, los 4-hidroxi-isoflavonos siguientes:

- 4-(p-2-dimetilaminooctoxifenil)-4-hidroxi-isoflavano,  
 2-etil-4-(p-2-dimetilaminooctoxifenil)-4-hidroxi-isoflavano,  
 10. 2-etil-4-(p-2-dimetilaminooctoxifenil)-4-hidroxi-isoflavano,  
 4-(p-2-dimetilaminooctoxifenil)-2'-flúor-4-hidroxi-isoflavano,  
 4-(p-2-dimetilaminooctoxifenil)-4'-flúor-4-hidroxi-isoflavano,  
 15. 4-(p-2-dimetilaminooctoxifenil)-7-metoxi-4-hidroxi-isoflavano,  
 2-etil-4-(p-2-dimetilaminooctoxifenil)-7-metoxi-4-hidroxi-isoflavano,  
 2-etil-4-(p-dimetilaminooctoxifenil)-7-metoxi-4-hidroxi-isoflavano,  
 20. 4-(p-2-dimetilaminooctoxifenil)-7-metoxi-2'-flúor-4-hidroxi-isoflavano,  
 4-(p-2-dimetilaminooctoxifenil)-7-(tetrahidropirranil-(2)-oxi)-4-hidroxi-isoflavano,  
 2-etil-4-(p-2-dimetilaminooctoxifenil)-7-(tetrahidropirranil-(2)-oxi)-4-hidroxi-isoflavano,  
 25. 2-etil-4-(p-2-dimetilaminooctoxifenil)-7-(tetrahidropirranil-(2)-oxi)-4-hidroxi-isoflavano,



321373

- 5. 4-(p-2-dietilaminooctoxifenil)-4-hidroxi-isoflavano,  
2-metil-4-(p-2-dietilaminooctoxifenil)-4-hidroxi-isoflavano,  
2-etil-4-(p-2-dietilaminooctoxifenil)-4-hidroxi-isoflavano,  
4-(p-2-dietilaminooctoxifenil)-7-metoxi-4-hidroxi-isoflavano,  
2-metil-4-(p-2-dietilaminooctoxifenil)-7-metoxi-4-hidroxi-isoflavano,  
2-etil-4-(p-2-dietilaminooctoxifenil)-7-metoxi-4-hidroxi-isoflavano,  
4-(p-pirrolidinooctoxifenil)-4-hidroxi-isoflavano,  
10. 2-metil-4-(p-pirrolidinooctoxifenil)-4-hidroxi-isoflavano,  
2-etil-4-(p-pirrolidinooctoxifenil)-4-hidroxi-isoflavano,  
4-(p-pirrolidinooctoxifenil)-7-metoxi-4-hidroxi-isoflavano,  
2-metil-4-(p-pirrolidinooctoxifenil)-7-metoxi-4-hidroxi-isoflavano,  
2-etil-4-(p-pirrolidinooctoxifenil)-7-metoxi-4-hidroxi-isoflavano;

y los 3-isoflavenos siguientes:

- 20. 4-(p-2-dietilaminooctoxifenil)-3-isoflaveno,  
2-metil-4-(p-2-dietilaminooctoxifenil)-3-isoflaveno,  
2-etil-4-(p-2-dietilaminooctoxifenil)-3-isoflaveno,  
4-(p-2-dietilaminooctoxifenil)-2'-flúor-3-isoflaveno,  
4-(p-2-dietilaminooctoxifenil)-4'-flúor-3-isoflaveno,  
4-(p-2-dietilaminooctoxifenil)-7-metoxi-3-isoflaveno,  
2-metil-4-(p-2-dietilaminooctoxifenil)-7-metoxi-3-isoflaveno,  
2-etil-4-(p-2-dietilaminooctoxifenil)-7-metoxi-3-isoflaveno,



- 4-(p-2-dictilaminooctoxifenil)-7-metoxi-2'-flúor-3-  
-isoflavono,
- 4-(p-2-dictilaminooctoxifenil)-7-(tetrahidropirani-  
-oxi)-3-isoflavono,
- 5. 2-nctil-4-(p-2-dictilaminooctoxifenil)-7-(tetrahidropira-  
nil-(2)-oxi)-3-isoflavono,
- 2-ctil-4-(p-2-dictilaminooctoxifenil)-7-(tetrahidropira-  
nil-(2)-oxi)-3-isoflavono,
- 4-(p-2-dictilaminooctoxifenil)-3-isoflavono,
- 2-nctil-4-(p-2-dictilaminooctoxifenil)-3-isoflavono,
- 10. 2-ctil-4-(p-2-dictilaminooctoxifenil)-3-isoflavono,
- 4-(p-2-dictilaminooctoxifenil)-7-metoxi-3-isoflavono,
- 2-nctil-4-(p-2-dictilaminooctoxifenil)-7-metoxi-3-isofla-  
vono,
- 2-ctil-4-(p-2-dictilaminooctoxifenil)-7-metoxi-3-isofla-  
vono,
- 15. 2-nctil-4-(p-pirrolidinooctoxifenil)-3-isoflavono,
- 2-ctil-4-(p-pirrolidinooctoxifenil)-3-isoflavono,
- 4-(p-pirrolidinooctoxifenil)-7-metoxi-3-isoflavono, con  
punto de fusión 92-93º,
- 2-nctil-4-(p-pirrolidinooctoxifenil)-7-metoxi-3-isoflavono,
- 2-ctil-4-(p-pirrolidinooctoxifenil)-7-metoxi-3-isoflavono,

20.

E J E M P L O 8.

1 g de 4-fcnil-7-hidroxi-3-isoflavono se calienta a 50º,  
durante 5 horas, con 5 cc de piridina y 5 cc de anhídrido  
25. acético. Tras el enfriado se elabora con agua y cloroformo



321373

en la forma usual, con lo que se obtiene el 4-fenil-7-acetoxi-3-isoflavono.

De manera similar se obtienen mediante acetilación de los compuestos hidroxil correspondientes, los 4-hidroxi-7-

5. -acetoxi-isoflavanos siguientes:

- 4-fenil-4-hidroxi-7-acetoxi-isoflavano,
- 2-metil-4-fenil-4-hidroxi-7-acetoxi-isoflavano,
- 2-etil-4-fenil-4-hidroxi-7-acetoxi-isoflavano,
- 4-anisil-4-hidroxi-7-acetoxi-isoflavano,
- 10. 2-metil-4-anisil-4-hidroxi-7-acetoxi-isoflavano,
- 2-etil-4-anisil-4-hidroxi-7-acetoxi-isoflavano,
- 4-(p-2-dimetilaminooctoxifenil)-4-hidroxi-7-acetoxi-isoflavano,
- 2-etil-4-(p-2-dimetilaminooctoxifenil)-4-hidroxi-7-acetoxi-isoflavano,
- 15. 2-etil-4-(p-2-dimetilaminooctoxifenil)-4-hidroxi-7-acetoxi-isoflavano,

asi como los 7-acetoxi-3-isoflavanos siguientes:

- 2-metil-4-fenil-7-acetoxi-3-isoflavono,
- 2-etil-4-fenil-7-acetoxi-3-isoflavono,
- 20. 4-anisil-7-acetoxi-3-isoflavono,
- 2-metil-4-anisil-7-acetoxi-3-isoflavono,
- 2-etil-4-anisil-7-acetoxi-3-isoflavono,
- 4-(p-2-dimetilaminooctoxifenil)-7-acetoxi-3-isoflavono,
- 2-metil-4-(p-2-dimetilaminooctoxifenil)-7-acetoxi-3-isoflavono,
- 25. 2-etil-4-(p-2-dimetilaminooctoxifenil)-7-acetoxi-3-isoflavono,

321373



2-ctil-4-(p-2-dimetilaninooctoxifenil)-7-acetoxi-3-  
-isoflavono.

E J E M P L O 9.

5. A una solución de 21 cc de oxiclórico de fósforo en 210 cc de piridina absoluta se disuelven, bajo agitación, a 5º y 15 minutos, 7,8 g de 4-fenil-7-hidroxi-3-isoflavono disueltos en 105 cc de piridina. Se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente, se vierte la droga sobre una
10. mezcla de 3 kg de hielo y 300 cc de ácido clorhídrico concentrado, y la mezcla se calienta durante 90 minutos en baño de vapor. Tras enfriado, se extrae con acetato etílico, los extractos se lavan con ácido clorhídrico 1-n, se secan sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora hasta sequedad. Se
15. obtiene el 7-ortofosfato de 4-fenil-7-hidroxi-3-isoflavono.

De manera similar se obtienen los 7-ortofosfatos de 4,7-dihidroxi-isoflavanos siguientes:

- 7-ortofosfato de 4-fenil-4,7-dihidroxi-isoflavano,
- 7-ortofosfato de 2-ctil-4-fenil-4,7-dihidroxi-isoflavano,
20. 7-ortofosfato de 2-ctil-4-fenil-4,7-dihidroxi-isoflavano,
- 7-ortofosfato de 4-anisil-4,7-dihidroxi-isoflavano,
- 7-ortofosfato de 2-ctil-4-anisil-4,7-dihidroxi-isoflavano,
25. 7-ortofosfato de 2-ctil-4-anisil-4,7-dihidroxi-isoflavano,



321373

- 7-ortofosfato de 4-(p-2-dietilaminoetoxifenil)-4,7-  
-dihidroxi-isoflavano,
- 7-ortofosfato de 2-metil-4-(p-2-dietilaminoetoxifenil)-  
-4,7-dihidroxi-isoflavano,
5. 7-ortofosfato de 2-etil-4-(p-2-dietilaminoetoxifenil)-  
-4,7-dihidroxi-isoflavano,

asi como los 7-ortofosfatos de 7-hidroxi-3-isoflavonos siguientes:

- 7-ortofosfatos de 2-etil-4-fenil-7-hidroxi-3-isoflavano,
10. 7-ortofosfato de 2-etil-4-fenil-7-hidroxi-3-isoflavano,
- 7-ortofosfato de 4-anisil-7-hidroxi-3-isoflavano,
- 7-ortofosfato de 2-etil-4-anisil-7-hidroxi-3-isoflavano,
- 7-ortofosfato de 2-etil-4-anisil-7-hidroxi-3-isoflavano,
- 7-ortofosfato de 4-(p-2-dietilaminoetoxifenil)-7-hidroxi-  
-3-isoflavano,
15. 7-ortofosfato de 2-etil-4-(p-2-dietilaminoetoxifenil)-  
-7-hidroxi-3-isoflavano,
- 7-ortofosfato de 2-etil-4-(p-2-dietilaminoetoxifenil)-  
-7-hidroxi-3-isoflavano,

E J E M P L O 10.

20.

Bajo agitación se suspenden, a 90°, en 45 cc de piridina 6 g de ácido sulfaníico y luego 7,5 g de 4-fenil-7-hidroxi-  
-3-isoflavono. Se agita durante 90 minutos en baño de vapor, se enfría, se filtra, se lava con piridina, se trata el filtra-  
25. do varias veces con éter absoluto y se decanta. El residuo se

31 JUL 1952



321373

seca en vacío, se trata con 75 cc de lejía de sosa al 12% y 53 cc de piridina, y se sacude durante 5 minutos. La fase piridínica (superior) se lava varias veces con éter, se diluye luego con metanol y se evapora hasta sequedad. La sal sódica del

5. 7-sulfato de 4-fenil-7-hidroxi-3-isoflavono es recristalizado en metanol.

De manera análoga se obtienen las sales sódicas de los ésteres del ácido 4,7-dihidroxi-isoflavan-7-sulfúrico siguientes:

10. éster del ácido 4-fenil-4,7-dihidroxi-isoflavan-7-sulfúrico,  
éster del ácido 2-netil-4-fenil-4,7-dihidroxi-isoflavan-7-sulfúrico,  
éster del ácido 2-ctil-4-fenil-4,7-dihidroxi-isoflavan-7-sulfúrico,  
15. éster del ácido 4-anisil-4,7-dihidroxi-isoflavan-7-sulfúrico,  
éster del ácido 2-netil-4-anisil-4,7-dihidroxi-isoflavan-7-sulfúrico,  
éster del ácido 2-ctil-4-anisil-4,7-dihidroxi-isoflavan-7-sulfúrico,  
éster del ácido 4-(p-2-dimetilaminooctoxifenil)-4,7-dihidroxi-isoflavan-7-sulfúrico,  
20. éster del ácido 2-netil-4-(p-2-dimetilaminooctoxifenil)-4,7-dihidroxi-isoflavan-7-sulfúrico,  
éster del ácido 2-ctil-4-(p-2-dimetilaminooctoxifenil)-4,7-dihidroxi-isoflavan-7-sulfúrico,

asi como los ésteres del ácido 7-hidroxi-3-isoflavan-7-sulfúrico

25. co siguientes:



321373

- éster del ácido 2-metil-4-fenil-7-hidroxi-3-isoflaven-7-sulfúrico,
- éster del ácido 2-ctil-4-fenil-7-hidroxi-3-isoflaven-7-sulfúrico,
- 5. éster del ácido 4-anisil-7-hidroxi-3-isoflaven-7-sulfúrico,
- éster del ácido 2-metil-4-anisil-7-hidroxi-3-isoflaven-7-sulfúrico,
- éster del ácido 2-ctil-4-anisil-7-hidroxi-3-isoflaven-7-sulfúrico,
- éster del ácido 4-(p-2-dimetilaninoctoxifenil)-7-hidroxi-3-isoflaven-7-sulfúrico,
- 10. éster del ácido 2-metil-4-(p-2-dimetilaninoctoxifenil)-7-hidroxi-3-isoflaven-7-sulfúrico,
- éster del ácido 2-ctil-4-(p-2-dimetilaninoctoxifenil)-7-hidroxi-3-isoflaven-7-sulfúrico,

15. EJEMPLO 11.

2 g de 4-fenil-7-carboxinetoxi-3-isoflavono se hierven a reflujo, durante 3 horas, con 30 cc de solución de hidróxido potásico etanólico 2-n. Acilando la solución con ácido sulfúrico diluido se obtienen el 4-fenil-7-carboxinetoxi-3-isoflavono.

20. veno.

Mediante saponificación de los ésteres usuales descritos en el Ejemplo 6, son obtenibles análogamente los 4-hidroxi-7-carboxinetoxi-isoflavanos siguientes:

- 25. 4-fenil-4-hidroxi-7-carboxinetoxi-isoflavono,

321373



5. 2-metil-4-fenil-4-hidroxi-7-carboxinetoxi-isoflavono,  
2-etil-4-fenil-4-hidroxi-7-carboxinetoxi-isoflavono,  
4-anisil-4-hidroxi-7-carboxinetoxi-isoflavano,  
2-metil-4-anisil-4-hidroxi-7-carboxinetoxi-isoflavano,  
2-etil-4-anisil-4-hidroxi-7-carboxinetoxi-isoflavono,

asi como los 7-carboxinetoxi-3-isoflavonos siguientes:

10. 4-fenil-7-carboxinetoxi-3-isoflavono,  
2-metil-4-fenil-7-carboxinetoxi-3-isoflavono,  
2-etil-4-fenil-7-carboxinetoxi-3-isoflavono,  
4-anisil-7-carboxinetoxi-3-isoflavono,  
2-metil-4-anisil-7-carboxinetoxi-3-isoflavono,  
2-etil-4-anisil-7-carboxinetoxi-3-isoflavono,

15. EJEMPLO 12.

20. 3,5 g de 4-fenil-7-carboxinetoxi-3-isoflavono se hierven a reflujo, durante 6 horas, en una mezcla de 2 g de pirrolidina y 10 cc de benceno absoluto. Concentrando la solución se obtiene el 4-fenil-7-pirrolidinocarbonil-metoxi-3-isoflavono.

Mediante reacción con dietilamina se obtiene análogamente el 4-fenil-7-dietilcarbanoilmetoxi-3-isoflavono.

25. Análogamente son obtenibles mediante reacción de los compuestos carboxetoxi o carbonetoxinetoxi correspondientes,



321373

los 4-hidroxi-7-dietilcarbanoilmetoxi-isoflavenos siguientes, así como los 4-hidroxi-7-pirrolidinocarbonilmetoxi-isoflavenos correspondientes:

5. 4-fenil-4-hidroxi-7-dietilcarbanoilmetoxi-isoflavenos,  
4-fenil-4-hidroxi-7-pirrolidinocarbonilmetoxi-isoflavono,  
2-metil-4-fenil-4-hidroxi-7-dietilcarbanoilmetoxi-isoflavano,  
2-metil-4-fenil-4-hidroxi-7-pirrolidinocarbonilmetoxi-isoflavano,
10. 2-etil-4-fenil-4-hidroxi-7-dietilcarbanoilmetoxi-isoflavano,  
2-etil-4-fenil-4-hidroxi-7-pirrolidinocarbonilmetoxi-isoflavano,  
4-anisil-4-hidroxi-7-dietilcarbanoilmetoxi-isoflavano,  
4-anisil-4-hidroxi-7-pirrolidinocarbonilmetoxi-isoflavano,  
2-metil-4-anisil-4-hidroxi-7-dietilcarbanoilmetoxi-isoflavano,
15. 2-metil-4-anisil-4-hidroxi-7-pirrolidinocarbonilmetoxi-isoflavano,  
2-etil-4-anisil-4-hidroxi-7-dietilcarbanoilmetoxi-isoflavano,  
2-etil-4-anisil-4-hidroxi-7-pirrolidinocarbonilmetoxi-isoflavano,
20. 4-(p-2-dietilaminoetoxifenil)-4-hidroxi-7-dietilcarbanoilmetoxi-isoflavano,  
4-(p-2-dimetilaminoetoxifenil)-4-hidroxi-7-pirrolidinocarbonilmetoxi-isoflavano,  
2-metil-4-(p-2-dimetilaminoetoxifenil)-4-hidroxi-7-dietilcarbanoilmetoxi-isoflavano,
25. 2-metil-4-(p-2-metilaminoetoxifenil)-4-hidroxi-7-pirrolidinocarbonilmetoxi-isoflavano,

31 DIC.



- 42 -

321373

2-ctil-4-(p-2-dinctilaminocetoxifenil)-4-hidroxi-7-  
-dictilcarbanoilcetoxi-isoflavano,

2-ctil-4-(p-2-dinctilaminocetoxifenil)-4-hidroxi-7-  
-dictilcarbanoilcetoxi-isoflavano,

5. y los 7-dictilcarbanoilnctoxi-3-isoflavenos y los 7-pirrolidino-carbanilnctoxi-3-isoflavenos siguientes:

2-ctil-4-fenil-7-dictilcarbanoilnctoxi-3-isoflaveno,

2-ctil-4-fenil-7-pirrolidinocarbonilnctoxi-3-isoflaveno,

10.

2-ctil-4-fenil-7-dictilcarbanoilnctoxi-3-isoflaveno,

2-ctil-4-fenil-7-pirrolidinocarbonilnctoxi-3-isoflaveno,

4-anisil-7-dictilcarbanoilnctoxi-3-isoflaveno,

4-anisil-7-pirrolidinocarbonilnctoxi-3-isoflaveno,

2-ctil-4-anisil-7-dictilcarbanoilnctoxi-3-isoflaveno,

15.

2-ctil-4-anisil-7-pirrolidinocarbonilnctoxi-3-isoflaveno,

2-ctil-4-anisil-7-dictilcarbanoilnctoxi-3-isoflaveno,

2-ctil-4-anisil-7-pirrolidinocarbonilnctoxi-3-isoflaveno,

4-(p-2-dinctilaminocetoxifenil)-7-dictilcarbanoilnctoxi-  
-3-isoflaveno,

4-(p-2-dinctilaminocetoxifenil)-7-pirrolidinocarbonilnctoxi-  
-3-isoflaveno,

20.

2-ctil-4-(p-2-dinctilaminocetoxifenil)-7-dictilcarbanoilnctoxi-  
-3-isoflaveno,

2-ctil-4-(p-2-dinctilaminocetoxifenil)-7-pirrolidinocarbonilnctoxi-  
-3-isoflaveno,

2-ctil-4-(p-2-dinctilaminocetoxifenil)-7-dictilcarbanoilnctoxi-  
-3-isoflaveno,

25.

2-ctil-4-(p-2-dinctilaminocetoxifenil)-7-pirrolidinocarbonilnctoxi-  
-3-isoflaveno,

31 D



321373

EJEMPLO 13.

2 g de 4-(p-2-dimetilaminoctoxifenil)-3-isoflavono se disuelven en un poco de etanol y se tratan con ácido clorhídrico etanólico en exceso. El clorhidrato precipitado de la base se aísla mediante filtración.

EJEMPLO 14.

10. 0,5 g de 4-(p-2-dimetilaminoctoxifenil)-3-isoflavono se disuelve en éter y se tratan con yoduro metílico en exceso. Se deja en reposo la droga durante 24 horas a temperatura ambiente, se succiona y el metayoduro obtenido es purificado mediante cristalización en metanol.

= . =



31 DIC.

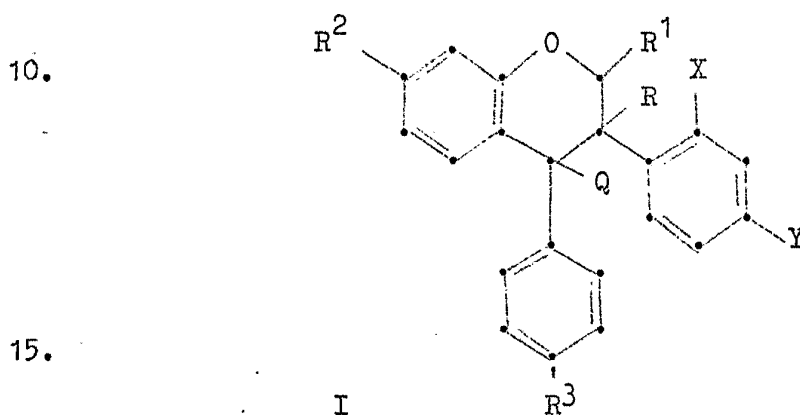
- 44 -

321373

N O T A

Hecha la descripción del invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente alemana núm. M 63 676 IVb/12 qu, depositada el 2 de Enero de 1.965.

5. 1. Procedimiento para la preparación de 4-aril-isoflavanoides de la fórmula I



donde  $R^1$  significa H o alquilo con 1 a 3 átomos de carbono,

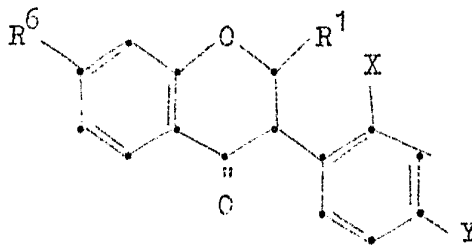
20.  $R^2$  y  $R^3$  significa H, OH, alcoxi o aciloxi con



321373

- 1 a 6 átomos de carbono,  $-O-(CH_2)_n-NR^4R^5$ ,  $-OSO_3H$ ,  $OPO_3H_2$  o  $OCH_2COZ$ ,  
 $R^4$  y  $R^5$  significan alquilo con 1 a 4 átomos de carbono en cada caso, o junto con el átomo N significan un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros,  
Q significado CH, o junto con R un doble enlace  $C=C$ ,  
R significa H o junto con Q un doble enlace  $C=C$   
X o Y significan H o F,
10. Z significa OH, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono,  $NH_2$  o un grupo amino alquilado con 1 a 6 átomos de carbono, y  
n significa 2 o 3,
15. así como sus sales tolerables fisiológicamente con ácidos o bases y sus sales de amonio cuaternarias, caracterizado porque una isoflavanona de la fórmula II

20.



II

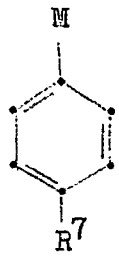


321373

donde  $R^6$  significado un grupo OH bloqueado  
o  $R^2$ ,

se hace reaccionar con un compuesto metaloorgánico de la  
fórmula III

5.



III

10.

donde  $R^7$  significa un grupo OH bloqueado  
o  $R^3$ ,

M significa MgHal o Li y

15.

Hal significa Cl, Br o J,

y los productos obtenidos se tratan eventualmente a continua-  
ción con agentes desdobladores de agua y/o porque se trans-  
forma eventualmente uno o ambos radicales  $R^6$  y  $R^7$  en los  
radicales  $R^2$  y  $R^3$ ,

20.

de manera que se libran los grupos hidroxí bloqueados  
mediante tratamiento con agentes hidrolizantes o hidrogenoli-  
zantes,

o

25.

se alquila o se acila los grupos hidroxí libres mediante trata-



321373

miento con agentes de alquilación o acilación,  
o  
se transforma un grupo de ácido carboxílico o bien de éster  
alquílico de ácido carboxílico mediante tratamiento con  
5. agentes aminantes en un grupo de anida de ácido carboxílico  
y/o porque se transforman eventualmente los compuestos de  
la fórmula I, mediante tratamiento con ácidos o bases o bien  
agentes de alquilación, en sus sales tolerables fisiológi-  
camente o bien compuestos amónicos cuaternarios.  
10.

2. Procedimiento para la preparación de 4-aril-iso-  
flavonoides.

Según se describe y reivindica en la presente memoria  
que consta de 47 hojas, foliadas y escritas a máquina por una  
15. sola de sus caras,

Madrid, a 31 DIC. 1965

E. MERCK A.G.

P. a. JAIME ISERN

P. P.