

336869



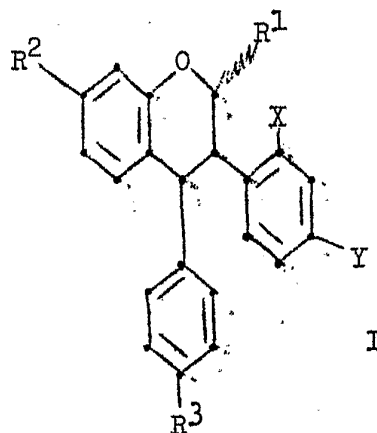
1967

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE 3,4-CIS-4-ARIL-
-ISOFLAVANOS", a favor de la firma alemana E, MERCK A.-G.
domiciliada en DARMSTADT (Alemania).

MEMORIA DESCRIPTIVA

Se ha hallado que los 3,4-cis-4-aryl-isoflavanos
de la fórmula I





= 2 =

336869

en la que

- R^1 significa H o alkilo con 1 a 3 átomos de C,
- R^2 y R^3 significan H, OH, alcoxi o aciloxi con 1 a 6 átomos de C, $-O-(CH_2)_n-NR^4R^5$, $-OSO_3H$, $-OPO_3H_2$ o $-OCH_2COZ$
5. R^4 y R^5 significan alkilo con 1 a 4 átomos de C en cada uno, o junto con el átomo N, un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros,
- X e Y significan H o F,
10. Z significa OH, alcoxi con 1 a 6 átomos de C, NH_2 o un grupo amino alquilado, con 1 a 6 átomos de C, que eventualmente se presenta como parte de un anillo heterocíclico, y
- n significa 2 o 3,
15. así como las sales de adición de ácido, las estersales y las sales amónicas cuaternarias de estos compuestos, inofensivas fisiológicamente, poseen una buena acción antifertilizante. Además presentan efectos estrógenos y antiestrógenos, efectos inhibidores de la gonadotropina, efectos estimulantes
20. de la ovulación y efectos hipocolesterinémicos. Los compuestos de la fórmula I y sus sales citadas pueden utilizarse como medicamento y también como producto intermedio para la obtención de otros medicamentos.



1057

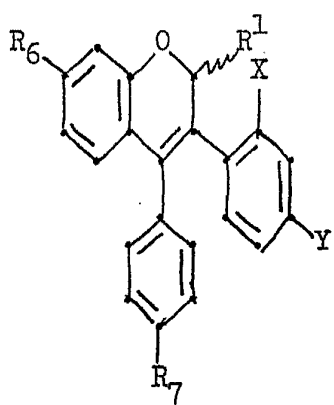
= 3 =

336869

El objeto de la invención es un procedimiento para la obtención de 3,4-cis-4-aryl-isoflavanos de la fórmula I, así como de sus sales de adición de ácido, estersales y sales cuaternarias amónicas, inofensivas fisiológicamente,

5. caracterizado porque se trata un 3-isoflavano de la fórmula II

10.



II

15.

en la que

R⁶ y R⁷ significan grupos hidroxil alterados funcionalmente, o R² o R³,

con hidrógeno en presencia de un catalizador, y porque se ponen en libertad, eventualmente, grupos hidroxil alterados

20.

funcionalmente, mediante tratamiento con agentes hidrolizantes o hidrogenolizantes y/o se alkilan o acilan grupos hidroxil libres, mediante tratamiento con agentes alkilantes



= 4 =

336869

o acilantes y/o porque, eventualmente, compuestos de la fórmula I se transforman, mediante tratamiento con ácidos o bases o agentes alquilantes, en sus sales de adición de ácido, inofensivas fisiológicamente, o bien en sus estersales o bien en sus compuestos amónicos cuaternarios.

5.

La línea serpenteante en posición 2 significa que el radical R^1 aplicado a los dos radicales arílicos en posición 3 y en posición 4, puede estar de modo permanente, tanto en forma cis como en forma trans.

10.

Como grupos alquílicos en el radical R^1 puede entrar en consideración metilo, etilo, n-propilo e isobutilo; como grupos alcoxi en los radicales R^2 , R^3 y Z, por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi,

15.

butoxi secundario, tercibutoxi, amiloxi, isoamiloxi, hexiloxi, isohexiloxi; aciloxi en los radicales R^2 o R^3 puede significar entre otros: formiloxi, acetoxi, propioniloxi, butiriloxi, isobutiriloxi, valeriloxi, isovaleriloxi, caproiloxi, picoliniloxi, nicotinoiloxi o isonicotinoiloxi.

20.

El grupo $-O-(CH_2)_n-NR^4R^5$ significa, en primer lugar, 2-dimetilaminoetoxi, 2-dietilaminoetoxi, 2-dipropilaminoetoxi, 2-di-n-butilaminoetoxi, 2-pirrolidinoetoxi, 2-piperidinoetoxi, 2-morfolinoetoxi, 2-(N-metilpiperacino)-etoxi, 3-dimetilamino-propoxi, 3-dietilaminopropoxi, 3-pirrolidinopropoxi, 3-piperidinopropoxi o 3-morfolinopropoxi.



1967

= 5 =

336869

Z, además de OH, alcoxi y NH_2 , puede tener, sobre todo, los siguientes significados: metilamino, dimetilamino, dietilamino, pirrolidino, piperidino, morfolino.

- Los radicales R^6 y R^7 también pueden ser grupos OH que se presentan en forma alterada funcionalmente. Como tales entran en consideración todos aquellos que pueden desdoblarse, de forma conocida, bajo condiciones hidrolizantes o hidrogenolizantes. Preferentemente, son de citar los grupos benciloxi y tetrahidropiraniloxi, además también los grupos aciloxi inferiores, como los arriba citados.
- 5.
- 10.

Los 4-aril-isoflavanoïdes de la fórmula I se obtienen por hidrogenación catalítica de los 3-isoflavenos de la fórmula II. Como isoflavenos de la fórmula II entran en consideración sobre todo:

- 15.
- los derivados de 3-isoflavcnos, 4-fenílico, 4-anisílico, 4-(p-2-dimetilaminoetoxifenílico), 4-(p-2-pirrolidinoetoxifenílico), 4-(p-2-piperidinoetoxifenílico), 4-(p-2-morfolinoetoxifenílico), 4-(p-3-dimetilaminopropoxifenílico), 4-(p-3-dietilaminopropoxi-fenílico), 4-(p-3-pirrolidinopropoxifenílico,
- 20.
- 4-(p-3-piperidinopropoxifenílico), 4-(p-3-morfolino-propoxifenílico), 4-(p-tetrahidropiranil-2-oxifenílico),



= 6 =

336869

- 4-(p-benciloxifenílico) y 4-(p-hidroxifenílico); 2-metil-3-isoflaveno, 2-etil-3-isoflaveno, 7-metoxi-3-isoflaveno, 2-metil-7-metoxi-3-isoflaveno, 2-etil-7-metoxi-3-isoflaveno, 7-benciloxi-3-isoflaveno, 2-metil-7-benciloxi-3-isoflaveno,
5. 2-metil-7-hidroxi-3-isoflaveno, 2-etil-7-hidroxi-3-isoflaveno, 7-(tetrahidropirani-2-oxi)-3-isoflaveno, 2-metil-7-(tetrahidropirani-2-oxi)-3-isoflaveno, 2-etil-7-(tetrahidropirani-2-oxi)-3-isoflaveno, 2'-fluor-3-isoflaveno, 2-metil-2'-fluor-3-isoflaveno, 2-etil-2'-fluor-3-isoflaveno, 7-benciloxi-2'-fluor-3-isoflaveno, 2-metil-7-benciloxi-2'-fluor-3-isoflaveno, 2-etil-7-benciloxi-2'-fluor-3-isoflaveno, 4'-fluor-3-isoflaveno, 2-metil-4'-fluor-3-isoflaveno, 2-etil-4'-fluor-3-isoflaveno, 7-benciloxi-4'-fluor-3-isoflaveno, 2-metil-7-benciloxi-4'-fluor-3-isoflaveno, 2-etil-7-benciloxi-4'-fluor-3-isoflaveno,
10. 4'-fluor-3-isoflaveno, 7-metoxi-2'-fluor-3-isoflaveno, 2-metil-7-metoxi-2'-fluor-3-isoflaveno, 2-etil-7-metoxi-2'-fluor-3-isoflaveno, 7-metoxi-4'-fluor-3-isoflaveno, 2-metil-7-metoxi-4'-fluor-3-isoflaveno, 2-etil-7-metoxi-4'-fluor-3-isoflaveno, 7-(tetrahidropirani-2-oxi)-2'-fluor-3-isoflaveno, 2-etil-7-(tetrahidropirani-2-oxi)-2'-fluor-3-isoflaveno,
15. 7-(tetrahidropirani-2-oxi)-2'-fluor-3-isoflaveno, 2-metil-7-(tetrahidropirani-2-oxi)-2'-fluor-3-isoflaveno, 2-etil-7-(tetrahidropirani-2-oxi)-2'-fluor-3-isoflaveno, 2-etil-7-(tetrahidropirani-2-oxi)-2'-fluor-3-isoflaveno.
- 20.



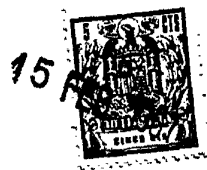
1967

= 7 =

336869

Estos compuestos se pueden obtener mediante reacción conocida, de las correspondientes isoflavanonas con los correspondientes compuestos organometálicos y subsiguiente desdoblamiento con agua.

5. Para la hidrogenación catalítica de los compuestos de la fórmula II son adecuados como catalizadores, por ejemplo, catalizadores de metales preciosos, catalizadores de cobalto y de níquel. Los catalizadores de metales preciosos pueden presentarse como catalizadores portadores (por ejemplo
10. paladio sobre carbono, carbonato cálcico o carbonato de estroncio), catalizadores de óxidos (por ejemplo, óxido de platino), o bien como catalizadores metálicos finamente divididos. Los catalizadores de cobalto y de níquel también
15. sobre tierra de infusorios o bien sobre piedra pómez como portador. La hidrogenación puede realizarse a temperatura ambiente y presión normal o también a temperatura elevada y/o presión elevada. Preferentemente se trabaja a presiones entre 1 y 100 atmósferas y a temperaturas entre -10 y +150°. De
20. forma adecuada se realiza la reacción en presencia de un disolvente, como metanol, etanol, isopropanol, tercibutanol, éster etílico del ácido acético, dioxano, ácido acético glacial, tetrahidrofurano, agua. En diversos casos se recomienda un aditamento de cantidades catalíticas de ácido mineral, por ejemplo ácido clorhídrico y ácido sulfúrico. Si para
25. la hidrogenación se inserta un compuesto de la fórmula II con



336869

un átomo de nitrógeno básico, pueden utilizarse las bases libres o también una sal de estas bases.

5. Preferentemente se trabaja a presión normal, de forma que la hidrogenación se interrumpe tras fijar la dosis calculada de hidrógeno. Si se utilizan productos de partida de la fórmula II, en los que los grupos hidroxifenólicos estén protegidos por grupos bencílicos, estos grupos de protección pueden eliminarse en la hidrogenación.

10. En los productos obtenidos se pueden poner en libertad, eventualmente, grupos hidroxialterados funcionalmente, por medio de hidrólisis o hidrogenolíticos. Por ejemplo se pueden hidrolizar grupos hidroxialterados esterificados en un medio básico, neutro o ácido. Como bases entran en consideración preferentemente hidróxido sódico o potásico acuoso, acuoso-
15. -alcohólico o alcohólico, como ácidos, sobre todo el ácido clorhídrico y el ácido sulfúrico.

20. Grupos hidroxialterados esterificados de la forma del acetal pueden hidrolizarse de forma ácida. Los éteres bencílicos pueden desdoblarse hidrogenolíticamente preferen-
25. temente con hidrógeno con un catalizador de paladio o de platino en presencia de un disolvente inerte, con metanol, etanol, acetato de etilo o bien ácido acético. En general la hidrogenólisis de grupos benciloxi existentes en II tiene lugar, sin embargo, conjuntamente en una etapa con la hidrogenación del doble enlace. Los éteres bencílicos pueden desdoblarse



1967

336869

también por hidrólisis ácida, por ejemplo con ácido clorhídrico/ácido acético glacial.

Además es posible acilar o alquilar grupos hidroxilíbrs. Como caso especial de una alquilación se considera

5. asimismo la esterificación de un componente de la fórmula I, en la cual R^2 y/o R^3 significa $-OCH_2COOH$.

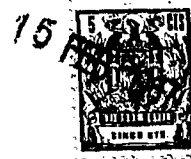
La eterificación puede tener lugar, a manera de ejemplo, por reacción con los correspondientes halogenuros alquílicos, sulfatos alquílicos o ésteres alquílicos en

10. presencia de álcali, como hidróxido sódico o hidróxido potásico o carbonato sódico o carbonato potásico, en donde puede asimismo estar presente uno de los disolventes inertes corrientes, como acetona o metiletilcetona. Es importante la transformación de grupos hidroxil fenólicos en susti-

15. tuyentes de la fórmula $-O-(CH_2)_n-NR^4R^5$ o $-OCH_2COZ$. Correspondientemente se pueden transformar los compuestos de partida fenólicos, por ejemplo con sulfato dimetílico, halogenuro metílico, halogenuro etílico, halogenuro propílico, halogenuro isopropílico, halogenuro n-butílico, halogenuro

20. isobutílico, halogenuro amílico, halogenuro isoamílico, halogenuro hexílico halogenuros 2-dialquilaminoetílicos, como halogenuros 2-dimetilaminoetílicos, halogenuros 2-dietilaminoetílicos, halogenuros 2-metiletilaminoetílicos, halogenuros 2-pirrolidinoetílicos, halogenuros 2-piperinoetí-

25. licos, halogenuros 2-morfolinoetílicos o halogenuros 3-dial-



336869

- quilaminopropílicos; como halogenuros 3-dimetilaminopropílicos, halogenuros 3-dietilaminopropílicos, halogenuros 3-pirrolidinopropílicos, halogenuros 3-piperidinopropílicos, halogenuros 3-morfolinopropílicos o con los alcoholes correspondientes. Como halogenuros son adecuados cloruros, bromuros y yoduros. Para ello se parte de los correspondientes fenolatos alcalinos (fenolatos sódico y potásico). Es, empero, también posible, transformar los fenoles libres con los correspondientes alcoholes o bien aminoalcoholes sustituidos en presencia de catalizadores ácidos, como ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido n-tolucensulfúrico. El radical $-OCH_2COZ$ puede introducirse por esterificación de los radicales OH fenólicos con ácido bromoacético o ácido cloroacético o sus derivados. Junto a los ácidos libres son especialmente adecuados para ello, los correspondientes ésteres metílico y etílico, amidas y dialquilamidas, como por ejemplo, los ésteres metílico y etílico del ácido cloroacético, cloroacetamida, N,N-dietilcloroacetamida.

- Una acilación de grupos hidroxí puede tener lugar por calentamiento con un anhídrido o un halogenuro de los ácidos acético, propiónico, butírico, isobutírico, valerianíco, isovalerianico o caprónico ventajosamente en presencia de una base como piridina o de una sal alcalina del correspondiente ácido o también en presencia de una reducida cantidad de ácido mineral, tales como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico. Los ésteres del



336869

- ácido fosfórico se obtienen ventajosamente mediante esterificación con oxicloriguro de fósforo en piridina, los ésteres del ácido sulfúrico se obtienen por reacción con ácido sulfamínico en piridina y subsiguiente
5. hidrólisis alcalina.

- Las esterificaciones de los grupos carboximetoxi se realizan, en forma usual, por reacción con el correspondiente alcohol, como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, butanol secundario, terciobutanol, alcohol amílico, alcohol isoamílico, n-hexano o isohexanol en presencia de un ácido, por ejemplo ácidos sulfúrico, clorhídrico o n-toluensulfúrico. Para ello puede hallarse presente un disolvente inerte, adicional, como benceno, tolueno, cloruro de metileno,
10. dicloroetano, en lo cual se destila, con ventaja, azeotrópicamente, el agua formada. Una esterificación puede lograrse, naturalmente, con diazocarbonos, por
15. ejemplo, diazometano, en éter, tetrahidrofurano o dioxano.

20. Un derivado amínico obtenido según la invención puede transformarse con un ácido, en forma normal, en la correspondiente sal de adición de ácido. Para esta reacción entran en consideración aquellos ácidos que proporcionan sales fisiológicamente inofensivas, Así pueden utilizarse
25. ácidos orgánicos e inorgánicos, como por ejemplo ácidos



336869

- carboxílicos o sulfónicos, monobásicos o polibásicos, alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido pivalínico, ácido dietilacético, ácido oxálico,
5. ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumarico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido málico, ácido aminocarboxílico, ácido sulfamínico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilpropiónico, ácido cítrico, ácido gluconico/^{ácido}ascórbico, ácido isonicotínico, ácido
10. metansulfónico, ácido etandisulfónico, ácido beta-hidroxi-etansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido naftalín-monosulfónico y ácido naftalíndisulfónico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, hidrácidos, como ácidos clorhídrico, bromhídrico y yorhídrico o ácidos fosfóricos, como el ácido ortofosfórico.
- 15.

- Por otra parte es posible el transformar tales compuestos de la fórmula I, en la que R^2 y/o R^3 significan $-OSO_3H$ o OPO_3H_2 , de manera usual por tratamiento con una base, en la correspondiente estersal (sal metálica o bien sal amónica). Para esta reacción pueden entrar en consideración todas las bases que proporcionan sales fisiológicamente inofensivas. Así pueden utilizarse bases orgánicas e inorgánicas como el hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico, así como los correspondientes carbonatos, además el amoniaco, monoetanol-
- 20.
- 25.



336869

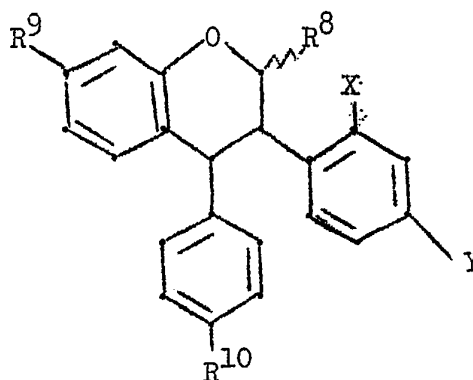
amina, dietanolamina y trietanolamina.

Isoflavanos de la fórmula I que contienen grupos básicos, pueden además transformarse, por tratamiento con

5. agentes alquilantes, en sus compuestos amónicos fisiológicamente tolerables. Agentes alquilantes típicos lo son el cloruro de metilo, el bromuro metílico y el yoduro metílico, el sulfato dimetílico el cloruro etílico, el bromuro etílico y el yoduro etílico, el cloruro n-propílico, el bromuro n-propílico y el yoduro n-propílico, el cloruro n-butílico, el bromuro n-butílico y el yoduro n-butílico.

10. Preferentemente pueden obtenerse según la invención, los compuestos de las siguientes fórmulas III hasta IV, así como sus sales:

15.



III

20.

15
15 FEB 1967

336869

en la que

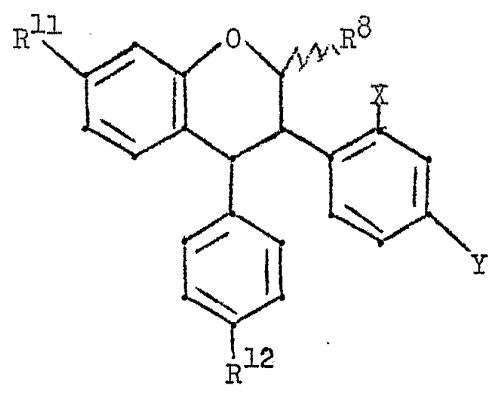
R^8 significa H, CH_3 o C_2H_5 ,

R^9 y R^{10} significan H, OH, OCH, aciloxi con 1 a 6 átomos de carbono, 2-dimetilaminoetoxi,

5. 2-diethylaminoetoxi, 2-pyrrolidinoetoxi, 2-piperidinoetoxi, $-OSO_3H$, $-OPO_3H_2$ o $-OCH_2COW$, y

W significa OH, OCH_3 , OC_2H_5 , NH_2 dietilamino, pirrolidino, piperidino o morfolino;

10.



IV

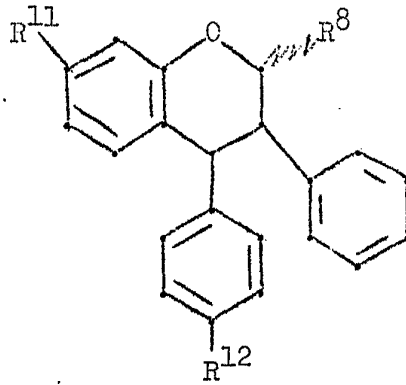
15.



1957

336869

5.



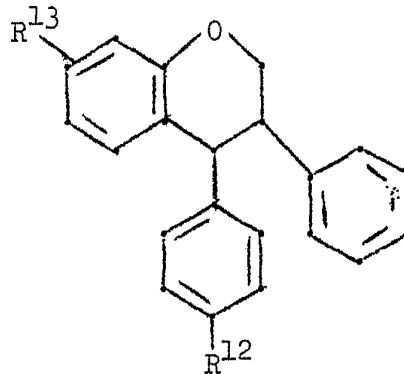
V

en las que

10.

R^{11} significa H, OH, OCH_3 , aciloxi con 1 a 6 átomos de carbono - OSO_3H , $-OPO_3H_2$ o $-OCH_2COOH$, y R^{12} H, OH, OCH_3 , aciloxi con 1 a 6 átomos de carbono 2-dimetilaminoetoxi, 2-diethylaminoetoxi, 2-piperidinoetoxi, o 2-pirrolidinoetoxi;

15.



VI

20.



336869

en la que

R¹³ significa OH, OCH₃ o aciloxi con 1 a 6 átomos de carbono.

- Los nuevos compuestos pueden emplearse, con vehículos para medicamentos usuales, en la medicina y veterinaria. Como sustancias portadoras pueden entrar en consideración aquellas sustancias orgánicas e 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, colesteroína. Para la aplicación paréntérica se utilizan en especial soluciones, preferentemente soluciones oleosas o acuosas, así como suspensiones, emulsiones o implantados. Para la aplicación entérica pueden emplearse además tabletas o grageas, para la utilización tópica pomadas o cremas, que, eventualmente se esterilizan o mezclan con productos auxiliares, como agentes de conservación, de estabilización o humectantes o sales para influir la presión osmótica o con sustancia tampón.

Las sustancias de acuerdo con la invención se aplican, preferentemente, en una dosificación de 0,1 hasta 500 mg por unidad de dosificación.



336869

EJEMPLO 1

- 1 g de 4-(p-anisil)-7-metoxi-3-isoflavano se hidrogena en 150 cc de acetato etílico con 1 g de carbón paliado al 5% previamente reducido. Después de 230 minutos se fija 1 mol de hidrógeno; la hidrogenación prácticamente ha terminado. El catalizador se filtra, lo filtrado se libera, bajo presión reducida del disolvente. Por recristalización en éter se obtiene el 3,4-cis-4-(p-anisil)-7-metoxi-isoflavano de punto de fusión 167°.
- 5.

10. EJEMPLO 2

- a) 1 g de 4-fenil-7-acetoxi-3-isoflavano se agita en 150 ml de metanol con 100 g de óxido de platino en un aparato de Parr a temperatura ambiente y 2 atmósferas de presión de hidrógeno en el transcurso de una noche. Se filtra el catalizador, se evapora, recristaliza en éter/éter de petróleo y se obtiene el 3,4-cis-4-fenil-7-acetoxi-isoflavano de punto de fusión 145-147°.
- 15.

De forma análoga se puede obtener del 4-fenil-7-hidroxi-3-isoflavano el 3,4-cis-4-fenil-7-hidroxi-isoflavano.

- b) 100 mg de 3,4-cis-4-fenil-7-acetoxi-isoflavano se hierven durante 2 horas con 10 cc de solución metanólica de hidróxido potásico 2n. Se concentra la solución y se acidifica con ácido clorhídrico diluido, con lo que se
- 20.

336869



obtiene igualmente 3,4-cis-4-fenil-7-hidroxi-isoflavano.

EJEMPLO 3

0,5 g de 4-(p-benciloxifenil)-3-isoflavano (obtenido por calentamiento del 4-(p-benciloxifenil)-4-hidroxiisoflavano con ácido sulfúrico/dioxano) se agitan, con hidrógeno a temperatura ambiente y presión normal en 75 cc de acetato de etilo en 0,5 g de carbón paladiado al 5% previamente reducido.

Se filtra, se concentra y se cromatografía con gel de sílice. Por elución con benceno se obtiene el 3,4-cis-4-(p-hidroxifenil)-isoflavano. Punto de fusión 151-152°. Acetato, punto de fusión 211-212°.

EJEMPLO 4

0,5 g de 3,4-cis-4-fenil-7-hidroxi-isoflavano bruto se hierven durante 24 horas, en atmósfera de nitrógeno, con 0,3 g de éster etílico del ácido cloroacético y 0,35 g de carbonato potásico anhidro en 10 cc de acetona. La acetona se destila y se elabora, como ya es usual, con agua y cloruro metilénico, con lo que se obtiene el 3,4-cis-4-fenil-7-(carboetoximetoxi)-isoflavano.



336869

EJEMPLO 5

1 g de 3,4-cis-4-fenil-7-hidroxi-isoflavano se calientan durante 5 horas a 50° con 5 cc de piridina y 5 cc de anhídrido acético. Después de enfriar se elabora, como ya es usual, con agua, con 1 que se obtiene 3,4-cis-4-fenil-7-acetoxiisoflavano. Punto de fusión 145-147°.

EJEMPLO 6

A una solución de 2,1 cc de oxiclóruo de fósforo en 21 cc de piridina absoluta se añaden, agitando, a 5°, en 15 minutos, 0,78 g de 3,4-cis-4-fenil-7-hidroxi-isoflavano disueltos en 10 cc de piridina. Se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente, se vierte el poso sobre una mezcla de 300 g de hielo y 30 cc de ácido clorhídrico concentrado y se calienta la mezcla durante 90 minutos al baño de vapor. Después de enfriar se extrae con acetato etílico, los extractos se lavan con ácido clorhídrico 1n, se desecan con sulfato sódico, se filtran y se evaporan hasta sequedad. Se obtiene el 7-ortofosfato de 3,4-cis-4-fenil-7-hidroxi-isoflavano.



336869

EJEMPLO 7

- Se suspenden, agitando a 90°, 600 mg de ácido sulfúrico y luego 0,75 g de 3,4-cis-4-fenil-7-hidroxi-isoflavano en 5 cc de piridina absoluta. Se agita durante 90 minutos al baño de vapor, se enfría, se filtra, se lava posteriormente con piridina, lo filtrado se trata varias veces con éter absoluto y se decanta. El residuo se seca en vacío, se trata con 7 cc de hidrato sódico al 12% y 5 cc de piridina y se sacude durante 5 minutos. La fase piridínica (superior) se lava varias veces con éter, luego se diluye con metanol y se evapora hasta sequedad. La sal sódica del 7-sulfato de 3,4-cis-4-fenil-7-hidroxi-isoflavano recristaliza con metanol.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 8

- 0,2 g de 3,4-cis-4-fenil-7-(carbatoximetoxi)-isoflavano se hierven durante 3 horas a reflujo con 3 cc de solución etanólica de hidróxido potásico 2n. Al acilar la solución con ácido sulfúrico diluido se obtiene el 3,4-cis-4-fenil-7-(carboximetoxi)-isoflavano.
- 15.

20. EJEMPLO 9

0,5 g de 3,4-cis-4-(p-hidroxifenil)-isoflavano y



336869

- 2 g de cloruro 2-pirrolidinoetílico se hierven, agitando, durante 20 horas con 0,6 g de carbonato potásico anhídrico en 25 ml de acetona absoluta. Se concentra, se añade agua y éter, se separan las capas, se seca sobre hidróxido potásico, se evapora y se cromatografía en óxido de aluminio. Con cloroformo se eluye el 3,4-cis-4-(p-2-pirrolidinoetoxifenil)-isoflavano.
- 5.

EJEMPLO 10

- 0,2 g de 3,4-cis-4-p-(2-pirrolidinoetoxifenil)-isoflavano se disuelven en un poco de etanol y se tratan con ácido clorhídrico etanólico en exceso. El clorhidrato que precipita de la base se aísla por filtración.
- 10.

EJEMPLO 11

- 0,2 g de 3,4-cis-4-p-(2-pirrolidinoetoxifenil)-isoflavano se disuelven en éter y se tratan con yoduro metílico en exceso. El poso se deja reposar durante 24 horas a temperatura ambiente, se succiona, y el yoduro metílico obtenido se purifica por cristalización con metanol.
- 15.



336869

EJEMPLO 12

Análogamente al ejemplo 1 se obtiene mediante hidrogenación de los 3-isoflavenos correspondientes, los 3,4-cis-isoflavenos siguientes:

5. el 4-fenil-3,4-cis-isoflavano, punto de fusión 90-92°,
el 4-anisil-3,4-cis-isoflavano, punto de fusión 98-100°,
el 4-(p-2-dietilaminoetoxifenil)-3,4-cis-isoflavano, punto de ebullición 200°/1 mm.,
el 2-metil-4-fenil-3,4-cis-isoflavano,
10. el 2-etil-4-fenil-3,4-cis-isoflavano,
el 4-fenil-2'-fluor-3,4-cis-isoflavano,
el 4-fenil-4'-fluor-3,4-cis-isoflavano,
el 4-fenil-7-metoxi-3,4-cis-isoflavano,
el 2-metil-4-fenil-7-metoxi-3,4-cis-isoflavano,
15. el 2-etil-4-fenil-7-metoxi-3,4-cis-isoflavano,
el 4-fenil-7-metoxi-2'-fluor-3,4-cis-isoflavano,
el 2-metil-4-fenil-7-hidroxi-3,4-cis-isoflavano,
el 2-etil-4-fenil-7-hidroxi-3,4-cis-isoflavano,
el 4-metil-4-fenil-7-carboetoximetoxi-3,4-cis-isoflavano,
20. el 2-etil-4-fenil-7-carboetoximetoxi-3,4-cis-isoflavano,
el 4-fenil-7-carbometoximetoxi-3,4-cis-isoflavano,
el 2-metil-4-fenil-7-carbometoximetoxi-3,4-cis-isoflavano,
el 2-etil-4-fenil-7-carbometoximetoxi-3,4-cis-isoflavano,
el 4-fenil-7-carboximetoxi-3,4-cis-isoflavano,
25. el 2-metil-4-fenil-7-carboximetoxi-3,4-cis-isoflavano,



1967

= 23 =

336869

- el 2-etil-4-fenil-7-carboximetoxi-3,4-cis-isoflavano,
- el 4-fenil-7-dietilcarbamoilmetoxi-3,4-cis-isoflavano,
- el 2-etil-4-fenil-7-dietilcarbamoilmetoxi-3,4-cis-isoflavano,
- 5. el 4-fenil-7-pirrolidinocarbonilmetoxi-3,4-cis-isoflavano,
- el 2-metil-4-fenil-7-pirrolidinocarbonilmetoxi-3,4-cis-isoflavano,
- el 2-etil-4-fenil-7-pirrolidinocarbonilmetoxi-3,4-cis-isoflavano,
- 10. el 3-metil-4-fenil-7-acetoxi-3,4-cis-isoflavano,
- el 2-etil-4-fenil-7-acetoxi-3,4-cis-isoflavano,
- el 2-metil-4-anisil-3,4-cis-isoflavano,
- el 2-etil-4-anisil-3,4-cis-isoflavano,
- el 4-anisil-2'-fluoro-3,4-cis-isoflavano,
- 10. el 4-anisil-4'-fluoro-3,4-cis-isoflavano,
- el 2-metil-4-anisil-7-metoxi-3,4-cis-isoflavano,
- el 2-etil-4-anisil-7-metoxi-3,4-cis-isoflavano,
- el 4-anisil-7-metoxi-2'-fluor-3,4-cis-isoflavano,
- el 4-anisil-7-hidroxi-3,4-cis-isoflavano,
- 15. el 2-metil-4-anisil-7-hidroxi-3,4-cis-isoflavano,
- el 2-etil-4-anisil-7-hidroxi-3,4-cis-isoflavano,
- el 4-anisil-7-carboetoximetoxi-3,4-cis-isoflavano,
- el 2-metil-4-anisil-7-carboetoximetoxi-3,4-cis-isoflavano,
- el 2-etil-4-anisil-7-carboetoximetoxi-3,4-cis-isoflavano,
- 20. el 4-anisil-7-carbometoximetoxi-3,4-cis-isoflavano



336869

- el 2-metil-4-anisil-7-carbometoximetoxi-3,4-cis-isoflavano,
- el 2-etil-4-anisil-7-carbometoximetoxi-3,4-cis-isoflavano,
- el 4-anisil-7-carboximetoxi-3,4-cis-isoflavano,
- el 2-metil-4-anisil-7-carboximetoxi-3,4-cis-isoflavano,
- 5. el 2-etil-4-anisil-7-carboximetoxi-3,4-cis-isoflavano,
- el 4-anisil-7-dietilcarbamoilmetoxi-3,4-cis-isoflavano,
- el 2-metil-4-anisil-7-dietilcarbamoilmetoxi-3,4-cis-isoflavano,
- 10. el 2-etil-4-anisil-7-dietilcarbamoilmetoxi-3,4-cis-isoflavano;
- el 4-anisil-7-pirrolidinocarbonilmetoxi-3,4-cis-isoflavano,
- el 2-metil-4-anisil-7-pirrolisinoecarbonilmetoxi-3,4-cis-isoflavano,
- 15. el 2-etil-4-anisil-7-pirrolidinocarbonilmetoxi-3,4-cis-isoflavano,
- el 4-anisil-7-acetoxi-3,4-cis-isoflavano,
- el 2-metil-4-anisil-7-acetoxi-3,4-cis-isoflavano,
- el 2-etil-4-anisil-7-acetoxi-3,4-cis-isoflavano,
- el 4-(p-2-dimetilaminoetoxifenil)-3,4-cis-isoflavano,
- 20. el 2-metil-4-(p-2-dimetilaminoetoxifenil)-3,4-cis-isoflavano,
- el 2-etil-4-(p-2-dimetilaminoetoxifenil)-3,4-cis-isoflavano,
- el 4-(p-2-dimetilaminoetoxifenil)-2'-fluor-3,4-cis-isoflavano,
- el 4-(p-2-dimetilaminoetoxifenil)-4'-fluor-3,4-cis-isoflavano,



1967

= 25 =

336869

- el 4-(p-2-dimetilaminoetoxifenil)-7-metoxi-3,4-cis-isoflavano,
- el 2-metil-4-(p-2-dimetilaminoetoxifenil)-7-metoxi-3,4-cis-isoflavano,
5. el 2-etil-4-(p-2-dimetilaminoetoxifenil)-7-metoxi-3,4-cis-isoflavano,
- el 4-(p-2-dimetilaminoetoxifenil)-7-metoxi-2'-fluor-3,4-cis-isoflavano,
- el 4-(p-2-dimetilaminoetoxifenil)-7-hidroxi-3,4-cis-isoflavano,
10. el 2-metil-4-(p-2-dimetilaminoetoxifenil)-7-hidroxi-3,4-cis-isoflavano,
- el 2-etil-4-(p-2-dimetilaminoetoxifenil)-7-hidroxi-3,4-cis-isoflavano,
15. el 4-(p-2-dimetilaminoetoxifenil)-7-carboetoximetoxi-3,4-cis isoflavano,
- el 2-metil-4-(p-2-dimetilaminoetoxifenil)-7-carboetoximetoxi-3,4-cis-isoflavano,
- el 2-etil-4-(p-2-dimetilaminoetoxifenil)-7-carboetoximetoxi-3,4-cis-isoflavano,
20. el 4-(p-2-dimetilaminoetoxifenil)-7-dietilcarbamoilmetoxi-3,4-cis-isoflavano,
- el 2-metil-4-(p-2-dimetilaminoetoxifenil)-7-dietilcarbamoilmetoxi-3,4-cis-isoflavano,
25. el 2-etil-4-(p-2-dimetilaminoetoxifenil)-7-dietilcarbamoil-



= 26 =

336869

- metoxi-3,4-cis-isoflavano,
el 4-(p-2-dimetilaminoctoxifenil)-7-acetoxi-3,4-cis-isoflavano,
el 2-metil-4-(p-2-dimetilaminoctoxifenil)-7-acetoxi-3,4-cis-isoflavano,
5. el 2-etil-4-(p-2-dietilaminoctoxifenil)-7-acetoxi-3,4-cis-isoflavano,
el 2-metil-4-(p-2-dietilaminoctoxifenil)-3,4-cis-isoflavano,
el 2-etil-4-(p-2-dietilaminoctoxifenil)-3,4-cis-isoflavano,
el 4-(p-2-dietilaminoctoxifenil)-7-metoxi-3,4-cis-isoflavano,
10. el 2-metil-4-(p-2-dietilaminoctoxifenil)-7-metoxi-3,4-cis-isoflavano,
el 2-etil-4-(p-2-dietilaminoctoxifenil)-7-metoxi-3,4-cis-isoflavano,
el 4-(p-2-dietilaminoctoxifenil)-7-hidroxi-3,4-cis-isoflavano,
15. el 2-metil-4-(p-2-dietilaminoctoxifenil)-7-hidroxi-3,4-cis-isoflavano,
el 2-etil-4-(p-2-dietilaminoctoxifenil)-7-hidroxi-3,4-cis-isoflavano,
el 2-metil-4-(p-2-pirrolidinoctoxifenil)-3,4-cis-isoflavano,
el 2-etil-4-(p-2-pirrolidinoctoxifenil)-3,4-cis-isoflavano,
20. el 4-(p-2-pirrolidinoctoxifenil)-7-metoxi-3,4-cis-isoflavano,
el 2-metil-4-(p-2-pirrolidinoctoxifenil)-7-metoxi-3,4-cis-isoflavano,



= 27 =

336869

- el 2-etil-4-(p-2-pirrolidinoetoxifenil)-7-metoxi-3,4-cis-isoflavano,
- el 2-metil-4-p-hidroxifenil-3,4-cis-isoflavano,
- el 2-etil-4-p-hidroxifenil-3,4-cis-isoflavano,
5. 4-p-hidroxifenil-2'-fluor-3,4-cis-isoflavano,
- 4-p-hidroxifenil-4'-fluor-3,4-cis-isoflavano,
- el 4-p-hidroxifenil-7-metoxi-3,4-cis-isoflavano,
- el 2-metil-4-p-hidroxifenil-7-metoxi-3,4-cis-isoflavano,
- el 2-etil-4-p-hidroxifenil-7-metoxi-3,4-cis-isoflavano,
10. el 4-p-hidroxifenil-7-metoxi-2'-fluor-3,4-cis-isoflavano,
- el 4-p-hidroxifenil-7-metoxi-4'-fluor-3,4-cis-isoflavano,

así como los ésteres del ácido ortofosfórico y las sales sódicas de los ésteres ácidos del ácido sulfúrico, de los hidroxí-isoflavanos citados.

15.

Mediante hidrogenación de las sales de adición de ácido (en especial de los clorhidratos) de los amino-3-isoflavanos correspondientes se obtienen las sales de adición de ácido (en especial los clorhidratos) de los amino-isoflavanos citados, que son asimismo obtenibles análogamente al ejemplo 10.

20.

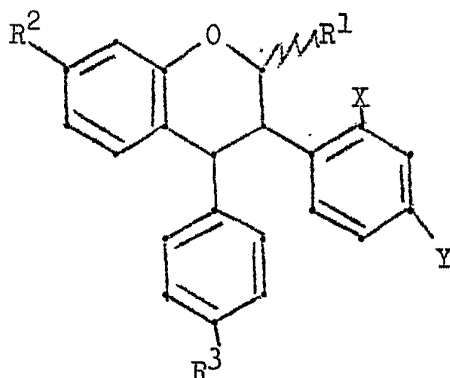
Las sales amónicas cuaternarias (en especial los metoyoduros) de los amino-isoflavanos citados pueden prepararse análogamente al ejemplo 11.



REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invencion las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente alemana nº M 68 414 IVb/12qu del 16 de Febrero de 1966.

5. 1. Procedimiento para la preparación de 3,4-cis-4-aril-isoflavanos de la fórmula I



I

10.

en la que

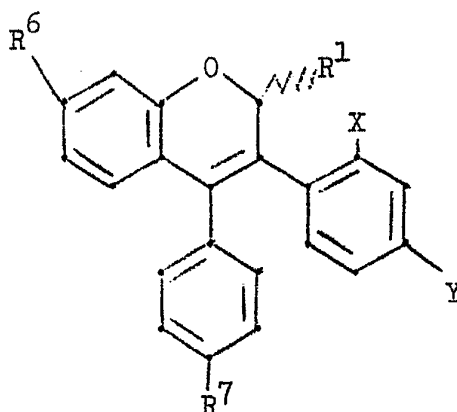
15. R^1 significa H o alquilo con 1 - 3 átomos de C,
 R^2 y R^3 significan H, OH, alcoxi o aciloxi, con cada uno, de 1 a 6 átomos de C, $-O-(CH_2)_n-NR^4R^5$,
 $-OSO_3H$, $-OPO_3H_2$ o $-OCH_2COZ$,
20. R^4 y R^5 significan alquilo con, cada uno, 1-4 átomos de C o conjuntamente con el átomo de N, un ani-



336869

- llo heterociclico de 5 o 6 miembros,
X e Y significan H o F
Z significa OH, alcoxi con 1-6 átomos de C, NH₂
o un grupo amino alquilado con 1-6 átomos de C,
5. que eventualmente se presenta como parte de un
anillo heterocíclico, y
N significa 2 ó 3,
así como sus sales de adición de ácido, éstersales, sales
amónicas cuaternarias, inofensivas fisiológicamente, carac-
10. terizado porque un 3-isoflavano de la fórmula II

15.



II

- en la que
20. R⁶ y R⁷ significan grupos OH alterados funcional-
mente o R² o bien R³,
se trata con hidrógeno en presencia de un catalizador,



y porque eventualmente se libera grupos hidroxilo alterados funcionalmente mediante tratamiento con agentes hidrolizantes o hidrogenolizantes,
y/o.

5. se alquilan o acilan grupos hidroxilo libres mediante tratamiento con agentes alquilantes o acilantes,
y/o

10. p porque se transforma eventualmente compuestos de la fórmula I mediante tratamiento con ácidos o bien bases o bien agentes alquilantes, en sus sales de adición de ácido o bien ester-sales o bien compuestos amónicos cuaternarios, inofensivos fisiológicamente.

2. Procedimiento para la preparación de 3,4-cis-4-aryl-isoflavanos.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 30 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 15 Febrero 1967

p.a.

JAIME ISERN

P. A.

Firmado: LUIS REY PADILLA