



14 MAYO 1968

367224

PATENTE DE INVENCION

r-17 68 442.3.

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C 07</u> <u>A 01</u>
SUBCLASE <u>C</u> <u>11</u>

Memoria Descriptiva

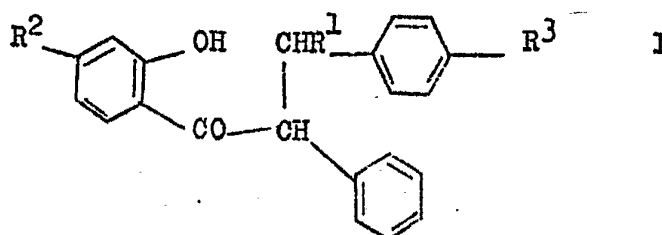
sobre:

Procedimiento para la obtención de diarilacilofenonas.

Solicitante: E. MERCK AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, residente en: Frankfurter Strasse 250, 61 DARMSTADT, Alemania.

=====

Se ha descubierto que las diarilacilofenonas de fórmula I:



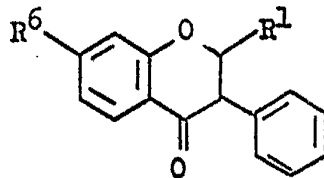
en la que R¹ significa H ó alquilo con 1 - 3 átomos de



5. carbono, R² significa OH ó alcoxi con 1 - 6 átomos de carbono, R³ significa H, OH, alcoxi con 1 - 6 átomos de carbono ó O-(CH₂)_n-NR⁴R⁵, R⁴ y R⁵ significan alquilo, cada uno con 1 - 4 átomos de carbono, ó junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo de pirrolidina, piperidina ó morfolina y n significa 2 ó 3, así como las sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles de éstos compuestos, poseen efectos antifertilizantes y oestrógenos. Se presentan además efectos antiostrogénos, inhibidores de la gonadotropina, inhibidores de la ovulación y estimuladores de la ovulación.
- 10.

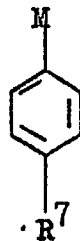
El objeto de la invención son diarilacilofenonas de fórmula I y sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles, así como un procedimiento para su obtención, caracterizado porque una isoflavanona de fórmula II:

15.



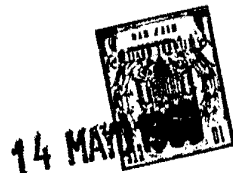
II

20. en la que R⁶ significa un grupo OH protegido ó R², se hace reaccionar con un compuesto organometálico de fórmula III:



III

25. en la que R⁷ significa un grupo OH protegido ó R³, M significa MgHal ó Li y Hal es cloro, bromo ó yodo, en un disolvente orgánico indiferente y los grupos hidroxilo, en caso
- 30.



5. dado protegidos, se liberan mediante tratamiento con agentes hidrolizantes ó hidrogenolizantes y/o los grupos hidroxili libres se alquilan mediante tratamiento con agentes de alquilación y/o porque en caso dado, los compuestos de fórmula I se transforman, mediante tratamiento con ácidos, en sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles.

10. La formación de diarilacilofenonas en la reacción de las isoflavanonas II con los compuestos organometálicos III es muy sorprendente ya que era de esperar que el reactivo organometálico reaccionase primeramente con el grupo ceto en II. Esta forma de reacción, conocida en la serie de las isoflavanonas, se presenta con los productos de partida empleados según la presente invención en algunos casos como reacción secundaria; por regla general se aisla, sin embargo, principalmente ó exclusivamente la diarilacilofenona de fórmula I.

15. Como grupos alquilo en el resto R^1 entran en consideración metilo, etilo, n-propilo e isopropilo, como grupos alcoxi en los restos R^2 y R^3 , por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec.-butoxi, terc.-butoxi, amiloxi, isoamiloxi, hexiloxi, isohexiloxi.

20. El grupo $O-(CH_2)_n-NR^4R^5$ significa, en primer lugar, 2-dimetilaminoetoxi, 2-dietilaminoetoxi, 2-dipropilaminoetoxi, 2-di-n-butylamino-etoxi, 2-pirrolidinoetoxi, 2-piperidinoetoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-dimetilaminopropoxi, 3-dietilaminopropoxi, 3-pirrolidinopropoxi, 3-piperidinopropoxi, 3-morfolinopropoxi.

25. Los restos R^6 y R^7 pueden ser también grupos OH presentes en forma protegida. Como grupos protectores en-

30.



14 MAYO 1960

tran en consideración todos aquellos que se pueden desprender en forma conocida bajo condiciones hidrolizantes ó hidrogenolizantes. Preferentemente son de mencionar tales como: benciloxi y tetrahidropiranioloxi, además, también los grupos aciloxi inferiores.

5.

Las diarilacilofenonas de fórmula I se obtienen por reacción de isoflavanonas de fórmula II con compuestos organometálicos de fórmula III. Como isoflavanonas de fórmula II entran, ante todo, en consideración: 7-metoxi-, 2-metil-7-metoxi-, 2-etil-7-metoxi-, 7-benciloxi-, 2-metil-7-benciloxi-, 2-etil-7-benciloxi, 7-hidróxi-, 2-metil-7-hidróxi-, 7-(tetrahidropiraniol-(2)-oxi)-, 2-metil-7-(tetrahidropiraniol-(2)-oxi)-, 2-etil-7-(tetrahidropiraniol-(2)-oxi)-isoflavanona.

10.

15.

Como compuestos organometálicos de fórmula III entran ante todo en consideración aquellos que se derivan de p-cloroanisol, p-bromoanisol, p-yodoanisol, p-clorofenil-(2-pirrolidinoetil)-éter, p-bromofenil-(2-pirrolidinoetil)-éter, p-clorofenil-tetrahidropiraniol-(2)-éter, p-bromofenil-tetrahidropiraniol-(2)-éter, p-yodofenil-tetrahidropiraniol-(2)-éter.

20.

25.

La reacción de una isoflavanona de fórmula II con un compuesto organometálico de fórmula III se realiza en un disolvente indiferente, tal como éter, anisol, dibenciléter, dioxano, benceno, tolueno, cloruro metilénico ó preferentemente tetrahidrofurano ó en mezclas de éstos disolventes. En algunos casos es conveniente la adición de un ácido de Lewis adecuado para la formación de complejos, tal como bromuro de magnesio. Por regla general se agrega la cetona en solución ó en forma sólida a una solución

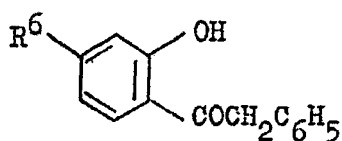
30.



- del compuesto organometálico en uno de los disolventes mencionados. La reacción es en la mayoría de los casos exotérmica; la temperatura de reacción se encuentra por lo general entre -10 y $+70^{\circ}$ preferentemente, sin embargo a temperatura ambiente. Para terminar la reacción se puede calentar la mezcla de reacción aún durante cierto tiempo hasta la ebullición del disolvente empleado. Terminada la reacción se hidroliza el producto de reacción, en caso dado después de evaporar y recuperar el disolvente, por ejemplo, con agua ó bajo condiciones ácidas, por ejemplo, con ayuda de una solución acuosa de cloruro amónico ó con ácido clorhídrico diluido en frío.

Los compuestos de partida de fórmula II se obtienen por reacción de desoxibenzoínas de fórmula IV:

15.



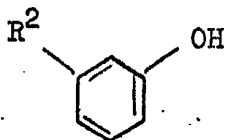
IV

20.

con ésteres inferiores u ortoésteres, preferentemente formato de etilo, ortoformato de trietilo ó con una mezcla de una sal alcalina y de un anhídrido carboxílico correspondiente, por ejemplo acetato sódico y anhídrido acético ó propionato sódico y anhídrido propiónico y, en caso dado, ulterior bloqueamiento del grupo OH en la posición 7, preferentemente como bencil- ó tetrahidropiranyléter, bajo las condiciones conocidas por la literatura para tales reacciones de condensación de éster o bien de bloqueamiento.

25.

Las desoxibenzoínas de fórmula IV se pueden obtener a partir de fenoles de fórmula V:





14 MAYO 1949

y derivados del ácido fenilacético, preferentemente cianuro bencílico, según métodos conocidos por la literatura de la síntesis de Friedel-Crafts ó Hoesch ó del desplazamiento de Fries.

5. En los productos de reacción de II con III se pueden liberar los grupos hidroxí protegidos por hidrólisis ó hidrogenólisis. Si se emplean productos de partida de fórmula II, que contienen grupos éster, entonces se pueden transformar éstos bajo las condiciones de la reacción con el compuesto organometálico III con ulterior hidrólisis, en grupos hidroxí. Los grupos hidroxí eterados, en forma de acetal, se puede hidrolizar en forma ácida, el benciléter en forma hidrogenolítica, preferentemente con hidrógeno en un catalizador de platino ó de paladio en presencia de un disolvente inerte, tal como metanol, etanol, acetato de etilo ó ácido acético.
- 10.
- 15.

- También es posible alquilar los grupos hidroxí libres en los productos así obtenidos obteniéndose los correspondientes fenoléteres. La eterificación se puede realizar, por ejemplo, por reacción con haluros alquílicos, sulfatos alquílicos correspondientes ó ésteres alquílicos inferiores en presencia de un álcali tal como hidróxido ó carbonato sódico ó potásico, pudiendo estar presente uno de los disolventes inertes usuales, tales como acetona ó metiletiletetona. Lo importante es la transformación de los grupos hidroxí fenólicos en sustituyentes de fórmula $O-(CH_2)_n-NR^4R^5$. En forma correspondiente se pueden reaccionar los compuestos de partida fenólicos, por ejemplo, con yoduro metílico, sulfato dimetílico ó haluros de etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, amilo, isoamilo,
- 20.
- 25.
- 30.



- hexilo ó isohexilo, haluros de 2-dialquilaminoetilo, tal como de 2-dimetilaminoetilo, 2-dietilaminoetilo, 2-metiletilaminoetilo, haluros de 2-pirrolidinoetilo, 2-piperidinoetilo, 2-morfolinoetilo ó 3-dialquilaminopropilo, tal como
5. haluros de 3-dimetilaminopropilo, 3-dietilaminopropilo, 3-pirrolidinopropilo, 3-piperidinopropilo ó 3-morfolinopropilo ó con los correspondientes alcoholes. Como haluros son adecuados los cloruros, bromuros ó yoduros. Para éstas
10. eterificaciones se parte, por ejemplo, de los correspondientes fenolatos alcalinos (fenolatos sódicos ó potásicos). Pero también es posible reaccionar los fenoles libres con los alcoholes correspondientes ó bien los aminoalcoholes sustituidos en presencia de catalizadores ácidos tales como ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico. Al emplear la cantidad calculada de
15. agente de alquilación no se alquila bajo condiciones normales el grupo OH que se encuentra en la posición orto con respecto al grupo ceto, enlazado con el mismo en forma de quelato, sino que se presenta una alquilación selectiva
20. del (de los) grupo (s) OH en otras posiciones.

- Un amino derivado obtenido según el procedimiento de la invención se puede transformar con un ácido, en la forma usual, en la correspondiente sal de adición de ácido. Para ésta reacción entran en consideración aquellos ácidos que suministran sales fisiológicamente compatibles. Así se pueden emplear ácidos orgánicos ó inorgánicos, tales como, por ejemplo, ácidos carboxílicos ó sulfónicos mono ó polibásicos, alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos ó heterocíclicos, tales como el ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido pivali
- 25.
- 30.



co, ácido dietilacético, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácidos aminocarboxílicos, ácido sulfamínico, ácido benzóico, 5. ácido salicílico, ácido fenilpropiónico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácidos naftalen-mono- y disulfónicos, ácido sulfúrico, ácido nítrico, 10. hidrácidos halogenados, tales como ácido clorhídrico ó ácido bromhídrico ó ácidos fosfóricos tales como el ácido ortofosfórico.

Los nuevos compuestos se pueden emplear en la medicina humana ó veterinaria como medicamentos en mezcla con excipientes medicinales sólidos, líquidos y/o semilíquidos. Como sustancias vehículo entran en consideración aquellas sustancias orgánicas ó inorgánicas que son adecuadas para aplicación parenteral, enteral ó topical y que no reaccionan con los nuevos compuestos tales como, 15. por ejemplo, agua, aceites vegetales, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, fécula, estearato de magnesio, talco, vaselina, colesteroína, etc. Para la aplicación parenteral sirven especialmente las soluciones, preferentemente las soluciones oleaginosas ó acuosas, así como las suspensiones, emulsiones ó implantados. Para la aplicación enteral son además adecuadas las tabletas, grageas, jarabes ó zumos, para la aplicación topical las cremas, ungüentos ó polvos. 20. 25.

Los preparados indicados pueden estar, en caso 30. dado, esterilizados ó mezclados con adyuvantes, tales como



mo agentes de conservación, estabilización ó humectación, sales para influenciar la presión osmótica, sustancias tam^{pon}, colorantes, sazonantes y/o aromatizantes.

5. Las sustancias según la presente invención se aplican preferentemente en una dosificación de 1 hasta 500 mg por unidad de dosificación.

EJEMPLO 1.

10. a) 0,85 g de 2-etil-7-metoxi-isoflavanona, disueltos en 30 cc de benceno absoluto, se gotean a una solución de Grignard etérica de 0,23 g de magnesio y 2,2 g de p-bromo-anisol. El éter se separa por destilación y la mezcla se hierve durante 16 horas. Se enfría, se descompone con 100 cc de ácido clorhídrico al 10 %, se separa la capa bencénica, se lava con agua, con lejía sódica al 10 % y 15. nuevamente con agua, se seca sobre sulfato sódico y se retira el disolvente. La 1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-2-fenil-3-(4-metoxifenil)-pentanona-(1) se recristaliza en cloroformo/éter. P.f. 105 - 106°.

20. En forma análoga se obtiene con bromuro de fenil magnesio ó bien yoduro de fenilmagnesio: La 1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-2,3-difenil-pentanona-(1), p.f. 105° (en éter); al mismo tiempo se forma el 2-etil-4-fenil-4-hidroxi-7-metoxi-isoflavanona; con bromuro de 4-benciloxifenil magnesio; la 1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-2-fenil-3(4-benciloxifenil)-pentanona-(1), 2-isómero, p.f. 126° ó bien 25. 137°; de 7-metoxiisoflavanona con bromuro de 4-benciloxifenil magnesio: La 1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-2-fenil-3-(4-benciloxifenil)-propanona-(1), amorfa; de 7-metoxiisoflavanona con bromuro de 4-(2-pirrolidinoetoxi)-fenil mag 30. nesio:



La 1-(2-hidróxi-4-metoxifenil)-2-fenil-3-(4-(2-pirro-
lidonoetoxi)-fenil)-propanona-(1), amorfa; picrato, p.f.
167 - 169° (en etanol).

5. En forma análoga se obtiene de la 7-hidróxiiso-
flavanona, 7-metoxiisoflavanona, 7-etoxiisoflavanona, 7-
-propoxiisoflavanona, 7-isoamiloxiisoflavanona, 7-hexiloxi
isoflavanona, 2-metil-7-metoxiisoflavanona, 2-n-propil-7-
metoxiisoflavanona y fenil-litio:

- 10. La 1-(2,4-dihidroxifenil)-2,3-difenil-propanona-(1)
- La 1-(2-hidróxi-4-metoxifenil)-2,3-difenil-propanona-
- La 1-(2-hidróxi-4-etoxifenil)-2,3-difenil-propanona-(1)
- La 1-(2-hidróxi-4-propoxifenil)-2,3-difenil-propano-
na-(1)
- La 1-(2-hidróxi-4-isoamiloxifenil)-2,3-difenil-pro-
panona-(1)
- La 1-(2-hidróxi-4-hexiloxifenil)-2,3-difenil-propano-
na-(1)
- 15. La 1-(2-hidróxi-metoxifenil)-2,3-difenil-butanona-(1)
- La 1-(2-hidróxi-4-metoxifenil)-2,3-difenil-hexanona-(1)

b) 2 g de 1-(2-hidróxi-4-metoxifenil)-2-fenil-3-(4-ben-
ciloxifenil)-propanona-(1) se disuelven en 200 cc de
acetato de etilo y se agita en un catalizador de paladio
20. sobre carbón al 5 %, a temperatura ambiente y presión nor-
mal, con hidrógeno. Se separa por filtración, se concen-
tra por evaporación y se cromatografía en gel de sílice.
Eluyendo con benceno se obtiene la 1-(2-hidróxi-4-metoxi-
fenil)-2-fenil-3-(4-hidroxifenil)-propanona-(1), p.f. 173°.

25. En forma análoga se obtiene por hidrógenólisis
del correspondiente compuesto benciloxi la 1-(2-hidróxi-4-
metoxifenil)-2-fenil-3-(4-hidroxifenil)-pentanona-(1), 2-
isómero, p.f. 112° ó bien 150 - 152°.

30. c) 1 g de 1-(2-hidróxi-4-metoxifenil)-2-fenil-(3-p-ben-
ciloxifenil)-propanona-(1) se hierven con 7 cc



14 MAYO 1963

de ácido clorhídrico concentrado y 20 cc de ácido acético durante 90 minutos. Después de evaporar se cromatografía en gel de sílice y eluyendo con benceno se obtiene la 1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-2-fenil-3-(4-hidroxifenil)-propanona-(1).

5.

d) 3,48 g de 1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-2-fenil-3-(4-hidroxifenil)-propanona-(1) se disuelven en 100 cc de acetona absoluta y se mezcla con 3 g de carbonato potásico anhidro así como una solución etérica de 1,33 g

10.

de cloruro 2-pirrolidino-etílico. La mezcla se hierve durante 24 horas bajo agitación, se concentra por evaporación, se agrega agua y éter, se separa, la fase etérica se seca sobre sulfato de magnesio y se filtra sobre óxido de aluminio (neutro). La 1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-2-fenil-

15.

3-(p-2-pirrolidino-etoxifenil)-propanona-(1) obtenida se eluye con cloroformo. Pícrato p.f. 167 - 169°.

20.

En forma análoga se obtienen con las cantidades calculadas de sulfato de dimetilo, yoduro de etilo, bromuro de n-propilo, bromuro de isobutilo, yoduro de n-hexilo, cloruro de 2-dimetilamino-etilo, cloruro de 2-dietilamino-etilo, cloruro de 2-di-n-butilamino-etilo, cloruro de 3-piperidino-propilo ó bien bromuro de 2-morfolino-etilo:

25.

La 1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-2-fenil-3-(p-metoxifenil)-propanona-(1)

La 1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-2-fenil-3-(p-etoxifenil)-propanona-(1)

La 1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-2-fenil-3-(p-n-propoxifenil)-propanona-(1)

La 1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-2-fenil-3-(p-isobutoxifenil)-propanona-(1)

30.

La 1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-2-fenil-3-(p-n-hexiloxifenil)-propanona-(1)

La 1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-2-fenil-3-(p-2-dimetilamino-etoxifenil)-propanona-(1)



La 1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-2-fenil-3-(p-2-dietilamino-etoxifenil)-propanona-(1)

La 1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-2-fenil-3-(p-2-di-n-butilamino-etoxifenil)-propanona-(1)

La 1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-2-fenil-3-(p-3-piperidinopropoxifenil)-propanona-(1)

5.

La 1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-2-fenil-3-(p-2-morfolino-etoxifenil)-propanona-(1).

e) Se disuelven 100 mg de 1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-2-fenil-3-(p-2-pirrolidinoetoxifenil)-propanona-(1) en poco éter y se mezcla con ácido clorhídrico etérico

10.

co con lo cual se precipita el hidrocloreuro de la base en forma amorfa.

N O T A

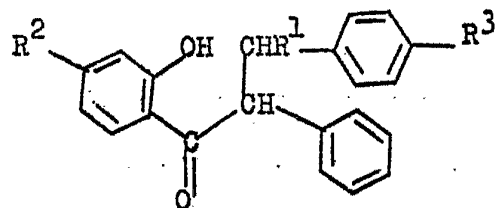
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental; también se hace constar que el invento se refiere a una solicitud de patente presentada en Alemania, con fecha 15 de mayo de 1968, nº P 17 68 442.3, acogiéndose por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: Procedimiento para la obtención de diarilacilofenonas; caracterizándose por lo siguiente:

15.

20.

25.

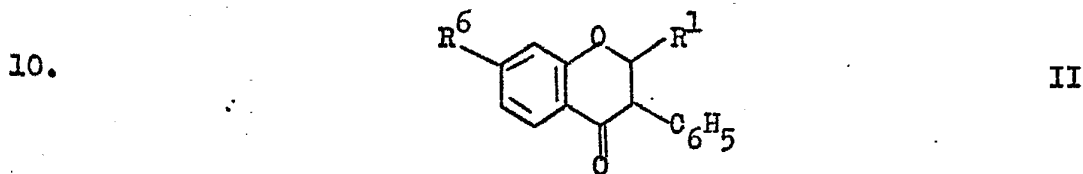
1.- Procedimiento para la obtención de diarilacilofenonas, de fórmula I:



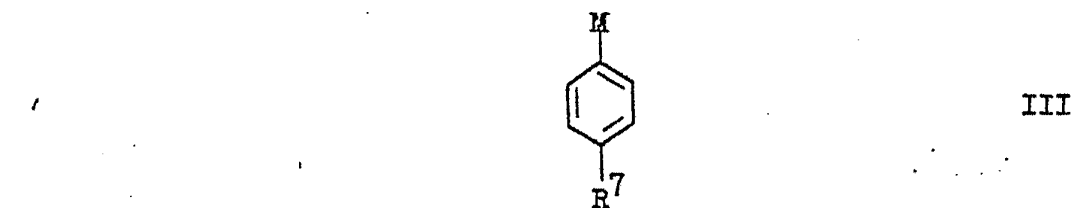
I.

104 MAY 1961

5. en la que R^1 significa H ó alquilo con 1 - 3 átomos de carbono, R^2 significa OH ó alcoxi con 1 - 6 átomos de carbono, R^3 significa H, OH, alcoxi con 1 - 6 átomos de carbono ó $O-(CH_2)_n-NR^4R^5$, R^4 y R^5 significan alquilo, cada uno con 1 - 4 átomos de carbono ó juntos con el átomo de nitrógeno forman un anillo de pirrolidina, piperidina ó morfolina y n significa 2 ó 3, caracterizado porque una isoflavanona de fórmula II:



15. en la que R^1 tienen el significado arriba indicado, R^6 significa un grupo OH protegido ó R^2 , se hace reaccionar con un compuesto organometálico de fórmula III:



20. en la que R^7 significa un grupo OH protegido ó R^3 , M significa $MgHal$ ó Li y Hal es cloro, bromo ó yodo, en un disolvente orgánico indiferente y los grupos hidróxi, en caso dado, protegidos se liberan mediante tratamiento con agentes hidrolizantes ó hidrogenolizantes y/o los grupos hidróxi libres se alquilan mediante tratamiento con agentes de alquilación.
- 25.

2.- Procedimiento para la obtención de diarilacilofenonas; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

14 MAYO



Esta memoria consta de catorce hojas escritas a máquina, por una sola cara.

Madrid, 14 MAYO 1969

E. MERCK AKTIENGESELLSCHAFT.

A. GOMEZ ACEBO Y MODEI
D. E. Firmados F. Hernández Ruiz