



10	ES	11	NUMERO	10	A 1
		21	<b>477270</b>		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			<b>30 ENE. 1979</b>		

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

**PATENTE DE INVENCION**

30	PRIORIDADES	32	FECHA	33	P.F.S
31	NUMERO				

47	FECHA DE PUBLICIDAD	53	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			<b>COD // A61K</b>		

64	TITULO DE LA INVENCION
<b>"METODO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ISOFLAVONAS"</b>	

71	SOLICITANTE (S)
<b>FARMASIMES S.A.</b>	

DOMICILIO DEL SOLICITANTE	
<b>Zamora, 46-48</b>	<b>BARCELONA (5)</b>

72	INVENTOR (ES)
<b>D<sup>a</sup> MERCEDES CHARLEZ BESO.</b>	

73	TITULAR (ES)
<b>FARMASIMES S.A.</b>	

74	REPRESENTANTE
<b>D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.</b>	

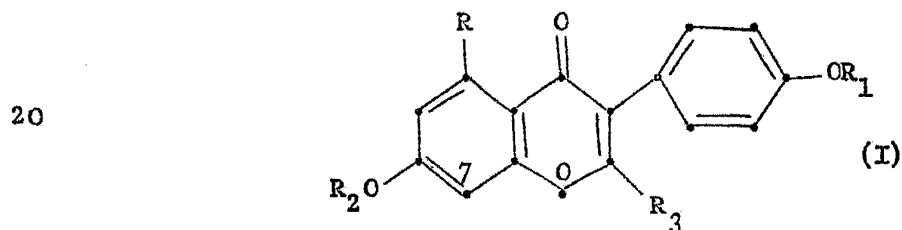
**POOR  
QUALITY**

MEMORIA DESCRIPTIVA

Es evidente la elevada actividad de algunas isoflavonas naturales, tales como la biochanina A, la genisteina, la formononetina y la daidceina, cuya accion ha sido muchos veces comparada con las hormonas femeninas estrogénicas.

Se ha encontrado sorprendetemente ahora que por alquilacion del oxidrilo en posicion 7 de las dichas isoflavonas naturales con un grupo alquilico inferior o dialquilaminoalquilico inferior, o halogenoalquilico inferior o carbalcoximetilico se obtienen sustancias dotadas de elevada actividad antiarteriosclerotica y antilipemica con una actividad estrogena descuidada.

Objeto de la invencion es por lo tanto una serie de compuestos con caracteres de isoflavonas, que corresponden a la formula general I:



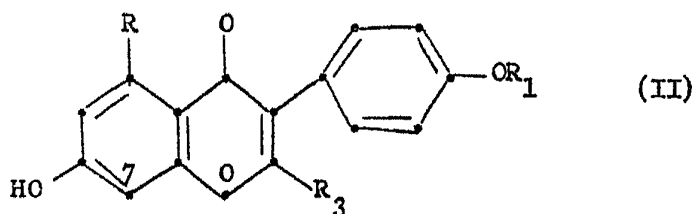
de donde:

- R = H o bien OH
- R<sub>1</sub> = H o bien CH<sub>3</sub>
- R<sub>2</sub> = alquilo inferior, dialquilaminoalquilo inferior, halogenoalquilo, carbalcoximetilo.
- R<sub>3</sub> = H o bien CH<sub>3</sub>

La invencion trata tambien de un proceso para la preparacion de los compuestos de la formula general I.

Compuestos preferidos en la invencion son aquellos en que el  $R_2$  representa  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ ,  $-\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ .

Segun el metodo de invencion, los nuevos compuestos se obtienen haciendo reacciones con solventes anhidros a temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la de ebullicion del solvente, las sales alcalinas con el hidroxilo en posicion 7 de los compuestos isoflavonas de formula general (II),



de donde:

$R$ ,  $R_1$  y  $R_3$  tienen un significado antes indicado, con reaccionantes idoneos tales como el cloruro o el bromuro de dietilaminoetilo, o de dimetilaminoetilo, 1,1,2-dibromoetano, 1,1,2-dicloroetano, el cloro-bromo-acetato de etilo, en presencia de solventes inertes al confrontar los reaccionantes, como los hidrocarburos aromaticos (tolueno, xileno), los alcoholes, los eteres de los glicoles, como el celosolve.

Segun una variante del metodo de invencion, los compuestos (I), en el caso en que  $R_2$  indique un grupo dialquilaminoalquilo, se pueden obtener mediante reaccion de un halogenoderivado de la formula general (I), donde  $R_2$  indica un halogenoalquilo, con una amina oportuna, efectuando la reaccion de sustitucion en un solvente idoneo, o bien en un exceso de la misma amina, a temperatura compren

dida entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullicion de la amina o del solvente. Los dialquilamino-derivados asi obtenidos (formula general I, donde  $R_2 = \text{dialquilaminoalquilo}$ ) son transformados en sales con acidos organicos o inorganicos.

Los productos objeto de la invencion se utilizan como farmacos de actividad antiarteriosclerotica y antilipemica y pueden ser formulados como comprimidos o capsulas para uso oral, mezclados con excipientes adecuados, o bien disueltos en adecuados solventes para obtener soluciones inyectables, o incorporados a adecuados excipientes bajo la forma de supositorios.

La invencion esta documentada con los ejemplos siguientes, los cuales no tienen ningun caracter limitativo.

Con objeto de facilitar la explicacion los siguientes ejemplos ilustrativos muestran algunos casos de realizacion del procedimiento de la invencion, sin caracter limitativo de la misma

#### EJEMPLO 1

##### Preparacion de 7-bromoetoxi-4'-metoxi-isoflavona

A una solucion de 5,36 gr (0,02 moles) de formononetina (4'-metoxi-7-hidroxi-isoflavona) en 130 ml. de celosolve se añaden 9,2 cc de una solucion de  $\text{NaOCH}_3$  al 11,75% en alcohol metilico y se destila hasta la separacion del metanol; se añaden 30 ml. de 1,2-dibromoetano; seguidamente se calienta a ebullicion a reflujo durante 20 horas, se evapora el solvente al vacio, se tritura con  $\text{NaOH}$  al 5% se filtra, se lava bien con agua, se recristaliza en alcohol y asi se obtiene el 7-bromoetoxi-4'-metoxi-isoflavona con p.f. 169° - 170°.

#### EJEMPLO 2

Preparacion de 7-bromoetoxi-4'-metoxi-5-hidroxi-isoflavona

5. Sustituyendo en el ejemplo 1 la formononetina por una cantidad equivalente de biochanina A (4'-metoxi-5,7-dihidroxi-flavona) (5,68 gr., 0,02 moles) y operando de igual modo, se obtiene el 7-bromoetoxi-4'-metoxi-5-hidroxi-isoflavona con p.f. 158 - 160° (en benzol).

EJEMPLO 3.

Preparacion de 7-dietilaminoetoxi-4'-metoxi-isoflavona

10. Se disuelven 3,7 gr. de 7-bromoetoxi-4'-metoxi-isoflavona en una mezcla de 35 cc. de dimetilformamida y 35 cc. de dietilamina. Se deja durante 4 dias a temperatura ambiente, se evapora el solvente al vacio, el residuo se recupera con agua, se filtra y se recristaliza en ligroina; se obtiene asi el 7-dimetilaminoetoxi-4'-metoxi-isoflavona con p.f. 101-2°.

EJEMPLO 4.

Preparacion de 7-dietilaminoetoxi-4'-metoxi-isoflavona.

20. A una suspension de 5,36 gr. (0,02 moles) de formononetina en 40 ml de metanol se añaden 9,2 cc de una solucion al 11,75% de NaOCH<sub>3</sub> en alcohol metilico (0,02 moles), se agita durante algunos minutos y se añaden 60 ml de xilol. Se destila al vacio hasta la separacion completa del alcohol metilico, despues se añaden 4 gr. (0,03 moles) de dietilaminocloruro recién destilado, despues se calienta durante 25. horas a 120°.

30. Se extrae la mezcla con acido acetico al 10%; el extracto acetico se filtra y se alcaliniza ligeramente con amoniaco. Precipitando asi el 7-dietil-amino-etoxi-4'-metoxi-isoflavona, que recristalizada con ligroina presenta p.f. 101-102°.

El clorhidrato, preparado en acetona con acido clorhidrico anhidro, presenta p.f. 182-4° (en alcohol).

EJEMPLO 5.

Preparación de 7-dimetilaminoetoxi-4'-metoxi-isoflavona

- Sustituyendo en el ejemplo 4 el dietilaminoetil cloruro por una cantidad equivalente (3,20 gr - 0,03 moles)
5. de dimetilaminoetilcloruro y operando análogamente (tiempo de reacción 2,5 horas), se obtiene el 7-dimetilaminoetoxi-4'-metoxi-isoflavona, p.f. 136-8<sup>o</sup> (en metanol)

EJEMPLO 6.

Preparación de 2-metil-4'-metoxi-7-dietilaminoetoxi-isoflavona

- Sustituyendo en el ejemplo 4 la formononetina por una cantidad equivalente (5,64 gr. - 0,02 moles) de 2-metil-4'-metoxi-7-hidroxi-isoflavona y operando de igual forma, se obtiene el 2-metil-4'-metoxi-7-dietilaminoetoxi-isoflavona, p.f. 63-4<sup>o</sup> (en ligroina)
15. El clorhidrato, preparado en éter con HCl anhidro, presenta p.f. 211-13<sup>o</sup> (en alcohol-éter).

EJEMPLO 7.

Preparación de 5-hidroxi-4'-metoxi-7-dietilaminoetoxi-isoflavona

- Sustituyendo en el ejemplo 4 la formononetina por una cantidad equivalente de biochanina A (5,68 gr. - 0,02 moles) y operando análogamente, se obtiene el 5-hidroxi-4'-metoxi-7-dietilaminoetoxi-isoflavona, p.f. 77-79<sup>o</sup> (en ligroina). El sulfato preparado en acetona con ácido sulfúrico presenta p.f. 174-6<sup>o</sup> (en alcohol metílico)

25. EJEMPLO 8

Preparación de 5-hidroxi-4'-metoxi-2-metil-7-dietilaminoetoxi-isoflavona

- Sustituyendo en el ejemplo 4 la formononetina por una cantidad equivalente de 2-metil-4'-metoxi-5-7-dihidroxi-isoflavona (5,96 gr - 0,02 moles) y operando análogamente, se obtiene el 5-hidroxi-4'-metoxi-2-metil-7-dietilami
- 30.

noetoxi-isoflavona con p.f. 71-2<sup>o</sup> (en bencina)

El clorhidrato presenta p.f. 230-3<sup>o</sup> (en metanol-éter).

EJEMPLO 9.

5. Preparación de 7-dimetilaminoetoxi-5-hidroxi-4'-metoxi-isoflavona

A una suspensión de 5,68 gr. (0,02 moles) de biochanina A en 40 ml de metanol se añaden 9,2 cc de una solución al 11,75% de NaOCH<sub>3</sub> en alcohol metílico (0,02 moles); se agita durante unos minutos, se añade 60 ml de xilol.

Se destila al vacío hasta completa separación del alcohol metílico; después se añade 3,2 gr. (0,03 moles) de dimetilaminoetilcloruro recién destilado.

Se calienta durante 2,5 horas a 120<sup>o</sup>. Se aísla o se purifica el producto de análoga manera a lo indicado en el ejemplo 4.

El 7-dimetilaminoetoxi-5-hidroxi-4'-metoxi-isoflavona así obtenido presenta p.f. 116-7<sup>o</sup> (en ligroina)

EJEMPLO 10.

20. Preparación de 7-dietilaminoetoxi-5-hidroxi-2-metil-4'-metoxi-isoflavona

Sustituyendo en el ejemplo 9 la biochanina A por una cantidad equivalente (5,96 gr. -0,02 moles) de 2-metil-5,7-dihidroxi-4'-metoxi-isoflavona y operando análogamente, se obtiene el 7-dimetilaminoetoxi-5-hidroxi-2-metil-4'-metoxi-isoflavona, p.f. 113-15<sup>o</sup> (en ligroina)

EJEMPLO 11.

Preparación de 4'-metoxi-isoflavona-7-oxiacetato de etilo

A una suspensión de 5,36 gr. (0,02 moles) de formononetina (4'-metoxi-7-hidroxi-isoflavona) en 40 ml de alcohol metílico se añaden 9,2 cc de una solución al 11,75%

- de  $\text{NaOCH}_3$  en alcohol metílico (0,02 moles). Se agita durante algunos minutos, seguidamente se añaden 60 cc de xilol y se destila al vacío hasta completa separación del alcohol metílico. Se añaden 10 gr (0,06 moles) de bromoacetato de etilo
5. y se calienta a ebullición a reflujo durante 5 horas.

La mezcla se filtra y se evapora a volumen reducido y se recupera con bencina.

El producto cristalizado, que se separa, se recristaliza en acetato de etilo o de bencilo.

10. Se obtiene así el 4'-metoxi-isoflavona-7-oxiacetato de etilo p.f. 139-41<sup>o</sup>.

#### EJEMPLO 12

#### Preparación de 4'-metoxi-5-hidroxi-isoflavona-7-oxiacetato de etilo

15. Sustituyendo en el ejemplo 10 la formononetina por una cantidad equivalente de biochanina A (4'-metoxi-5,7-dihidroxiisoflavona) (5,68 gr - 0,02 moles) y operando análogamente, se obtiene el 4'-metoxi-5-hidroxi-isoflavona-7-oxiacetato de etilo que recristalizado en acetato de etilo presenta p.f. 156-8<sup>o</sup>.
- 20.

#### EJEMPLO 13.

#### Preparación de 2-metil-4'-metoxi-isoflavona-7-oxi-acetato de etilo

25. Sustituyendo en el ejemplo 10 la formononetina por una cantidad equivalente (5,64 gr - 0,02 moles) de 2-metil-4'-metoxi-7-hidroxi-isoflavona y operando análogamente se obtiene el 2-metil-4'-metoxi-isoflavona-7-oxi-acetato de etilo p.f. 109-111<sup>o</sup> (bencil-éster de petróleo).

30. La invención dentro de su esencialidad, se puede llevar a la práctica en otras formas de realización que las comprendidas en la descripción a título de ejemplo y a

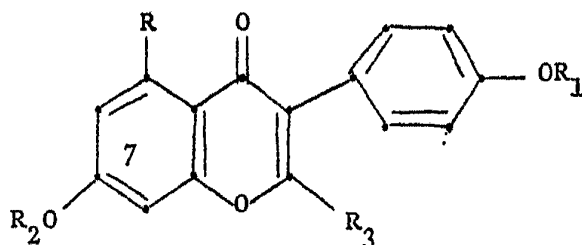
las cuales alcanzará la misma protección que se recaba, por quedar comprendidas en el espíritu de la siguiente nota reivindicatoria.

NOTA

5. Descrito el objeto del presente invento, lo que se declara nuevo y de propia invención comprendo las siguientes reivindicaciones:

1.- Método para la preparación de derivados de isoflavonas, de la fórmula general (I):

10.



15.

en la que:

R representa un átomo de hidrógeno o bien un oxidrilo.

R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo metílico.

20.

R<sub>2</sub> representa un residuo dialquilaminoalquílico, en particular dimetilaminoetílico o dietilaminoetílico, o bien un grupo alquílico sustituido al menos, en particular el grupo bromoetílico, o bien el grupo carbotoximetílico.

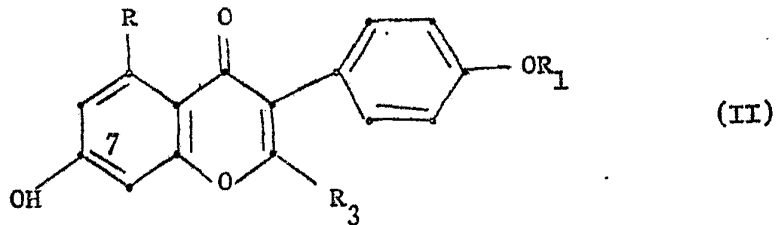
R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno o bien un grupo metílico,

25.

caracterizado por el hecho que se hace reaccionar en solventes anhidros inertes, a temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la de ebullición del solvente, con sales alcalinas, el hidroxilo en posición 7, de los compuestos isoflavónicos de fórmula general (II):

30.

---



5. en la cual R, R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> tienen el significado antes reseñado, con compuestos de fórmula general R<sub>2</sub>X, en la cual R<sub>2</sub> representa un residuo dialquilaminoalquilo, en particular dimetilaminoetilico o dietilaminoetilico, o un residuo alquilico sustituido por lo menos, en especial el residuo bromoetilico, o un residuo carbetoximetilico, mientras X representa un átomo de halógeno, en especial de cloro o bromo, y que, en el caso en que R<sub>2</sub> represente un residuo halógeno-etilico, se hacen eventualmente reaccionar los compuestos obtenidos con una amina secundaria, en presencia de solventes o en un exceso de la misma amina.
- 10.
- 15.

2.- Método para la preparación de derivados de isoflavonas.

20. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva compuesta de 10 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a

p.a.

30 ENE. 1979

JAIMÉ ISERN

i. p.

  
Firmado: JESUS PICAZO