



Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12 q, 24

Zgłoszono: 15.II.1967 (P 118 991)

Pierwszeństwo: 16.II.1966 Niemiecka
Republika
Federalna

MKP C 07 d, 7/34

Opublikowano: 10.VI.1970

UKD

Właściciel patentu: E. Merck Aktiengesellschaft, Darmstadt (Niemiecka
Republika Federalna)

Sposób wytwarzania 3,4-cis-4-aryloizoflawanów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 3,4-cis-4-aryloizoflawanów o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—3 atomach węgla, każdy z symboli R^2 oraz R^3 oznacza atom wodoru, grupę wodorotlenową, grupę alkoksylową lub acyloksylową o 1—6 atomach węgla, grupę $-O-(CH_2)_n - NR^4R^5$, $-OSO_3H$, $-OPO_3H_2$ lub $-OCH_2COZ$, w których to grupach R^4 oraz R^5 oznacza rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla lub wraz z atomem azotu tworzy heterocykliczny pierścień o 5 lub 6 członach, X oraz Y oznaczają atomy wodoru lub fluoru, Z oznacza grupę wodorotlenową, grupę alkoksylową o 1—6 atomach węgla, grupę aminową lub alkilowaną grupę aminową, ewentualnie tworzącą część heterocyklicznego pierścienia o 1—6 atomach węgla, zaś n oznacza liczbę 2 lub 3, a także fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, soli estrów i czwartorzędowych soli amoniowych tych związków. Stwierdzono, że wyżej wymienione związki mają dobre właściwości przeciwdziałające zapładnianiu. Poza tym przejawiają one działanie pobudzające wydzielanie żeńskich hormonów płciowych lub hamujące ich wydzielanie. Ponadto hamują one wydzielanie gonadotropiny i pobudzają owulację oraz obniżają poziom cholesterolu. Związki o wzorze 1 oraz ich wspomniane sole mogą być stosowane jako środki lecznicze i jako produkty pośrednie do wytwarzania innych środków leczniczych.

Sposób według wynalazku polega na tym, że

2

3-izoflawen o wzorze 2, w którym R^6 oraz R^7 oznaczają funkcjonalnie przekształcone grupy wodorotlenowe lub mają znaczenie podane wyżej dla symboli R^2 względnie R^3 , poddaje się działaniu wodoru w obecności katalizatora, a funkcjonalnie przekształcone grupy wodorotlenowe ewentualnie przeprowadza się w wolne grupy wodorotlenowe za pomocą środków hydrolizujących lub hydrogenolizujących i/lub wolne grupy wodorotlenowe alkiluje lub acyluje środkami alkilującymi względnie acylującymi i/lub, że związki o wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w ich fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami lub sole estrów albo czwartorzędowe związki amoniowe, traktując je kwasami, zasadami lub środkami alkilującymi.

Falista linia w położeniu 2 we wzorze 1 i 2 oznacza, że reszta R^1 może w stosunku do obu reszt arylowych w położeniu 3 i 4 znajdować się w pozycji cis lub trans.

Jako rodniki alkilowe w reszcie R^1 bierze się pod uwagę rodniki takie, jak metyl, etyl, n-propyl i izopropyl, jako grupy alkoksylowe w resztach R^2 , R^3 i Z — na przykład rodniki takie jak rodnik metoksylowy, etoksylowy, propoksylowy, izopropoksylowy, n-butoksylowy, butoksylowy, drugorzędowy butoksylowy, trzeciorzędowy butoksylowy, amyloksylowy, izoamyloksylowy, heksyloksylowy, izohexyloksylowy. Grupa acyloksylowa w resztach R^2 lub R^3 może między innymi oznaczać grupę formyloksylową, acetoksylową, propionyloksylową, butylo-

ryloksylową, izobutyryloksylową, waleryloksylową, izowaleryloksylową, kaproiloksylową, pikolinoiloksylową, nikotynodiloksylową lub izomikotynodiloksylową.

Grupa $-O-(CH_2)_n - NR^5R^6$ oznacza przede wszystkim grupę 2-dwumetylaminoetoksylową, 2-dwuetylaminoetoksylową, 2-dwupropylaminoetoksylową, 2-dwu-n-butylaminoetoksylową, 2-pirolidynoetoksylową, 2-piperydinoetoksylową, 2-morfolinoetoksylową, 2-(N-metylopiperazyno)-etoksylową, 3-dwumetyloaminopropoksylową, 3-dwuetyloaminoetoksylową, 3-pirolidinopropoksylową, 3-piperydynopropoksylową lub 3-morfolinopropoksylową.

Symbol Z może oprócz OH, grupy alkoksylowej i NH_2 przede wszystkim oznaczać grupy metylaminowe, dwumetyloaminowe, dwuetyloaminowe, pirolidynowe, piperydynowe, morfolinowe.

Reszty R^5 i R^6 mogą też występować w postaci funkcjonalnie przekształconych grup OH. Jako takie mogą być brane pod uwagę te, które w warunkach hydrolizy lub hydrogenolizy mogą być w znany sposób rozszczepiane. Jako korzystne należy wymienić grupy benzyloksy- i cztero-hydropiranyloksy oraz niższe grupy acyloksy, jak wymienione powyżej.

4-arylo-izoflawnoidy o wzorze 1 można uzyskać przez katalityczną hydrogenację 3-izoflawnów o wzorze 2. Jako takie mogą być przede wszystkim brane pod uwagę: 4-fenilo-, 4-anizylo-, 4-(p-2-dwumetyloaminoetoksyfenilo)-, 4-(p-2-dwuetyloaminoetoksyfenilo)-, 4-(p-2-pirolidynoetoksyfenilo)-, 4-(p-2-piperydinoetoksyfenilo)-, 4-(p-2-morfolinoetoksyfenilo)-, 4-(p-3-dwumetyloaminopropoksyfenilo)-, 4-(p-3-dwuetyloaminopropoksyfenilo)-, 4-(p-3-pirolidinopropoksyfenilo)-, 4-(p-3-piperydynopropoksyfenilo)-, 4-(p-3-morfolinopropoksyfenilo)-, 4-(p-czterowodoropiranylo-2-oksyfenilo)-, 4-(p-benzyloksyfenilo)- i 4-(p-hydroksyfenilo) — pochodne 3-izoflawnów, 2-metylo-, 2-etylo-, 7-metoksy-, 2-metylo-7-metoksy-, 2-etylo-7-metoksy-, 7-benzyloksy-, 2-metylo-7-benzyloksy-, 2-etylo-7-benzyloksy-, 7-hydroksy-, 2-metylo-7-hydroksy-, 2-etylo-7-hydroksy-, 7-(czterowodoropiranylo-2-oksy)-, 2-metylo-7-(czterowodoropiranylo-2-oksy)-, 2-etylo-7-(czterowodoropiranylo-2-oksy)-, 2'-fluoro-, 2-metylo-2'-fluoro-, 2-etylo-2'-fluoro-, 7-benzyloksy-2'-fluoro-, 2-metylo-7-benzyloksy-2'-fluoro-, 2-etylo-7-benzyloksy-2'-fluoro-, 4'-fluoro-, 2-metylo-4'-fluoro-, 2-etylo-4'-fluoro-, 2-metylo-7-benzyloksy-4'-fluoro-, 7-metoksy-2'-fluoro-, 2-metylo-7-metoksy-2'-fluoro-, 2-etylo-7-metoksy-2'-fluoro-, 7-metoksy-4'-fluoro-, 2-metylo-7-metoksy-4'-fluoro-, 2-etylo-7-metoksy-4'-fluoro-, 7-(czterowodoropiranylo-2-oksy)-2'-fluoro-, 2-etylo-7-(czterowodoropiranylo-2-oksy)-2'-fluoro-, 7-(czterowodoropiranylo-2-oksy)-4'-fluoro-, 2-metylo-7-(czterowodoropiranylo-2-oksy)-4'-fluoro-, 2-etylo-7-(czterowodoropiranylo-2-oksy)-4'-fluoro-3-izoflawnowy.

Związki te można wytwarzać w znany sposób przez reakcję odpowiednich izoflawnonów z odpowiednimi związkami organometalicznymi i następnie odszczepienie wody.

Dla katalitycznego uwodorniania związków o wzorze 2 odpowiednie są jako katalizatory na przykład katalizatory z metali szlachetnych, katalizato-

ry niklowe i katalizatory kobaltowe. Metale szlachetne można stosować jako katalizatory na nośniku, na przykład pallad na węglu, na węglanie wapnia lub na węglanie strontu, jako katalizatory tlenkowe, na przykład tlenek platyny lub jako rozdzielone katalizatory metaliczne. Celowe jest stosowanie katalizatorów niklowych i kobaltowych w postaci metali Raney'a, a niklu również na ziemi okrzemkowej lub pumeksie jako na nośniku. Uwodornianie można prowadzić w temperaturze pokojowej i przy ciśnieniu normalnym, a także w podwyższonej temperaturze i/lub zwiększonym ciśnieniu. Korzystnie jest prowadzić uwodornianie pod ciśnieniem 1–100 atm i w temperaturze od -10 do $+150^\circ\text{C}$. Celowe jest prowadzenie reakcji w obecności rozpuszczalnika takiego, jak alkohol metylowy, etylowy, izopropylowy czy trzeciorzędowy alkohol butylowy, ester etylowy kwasu octowego, dioksan, kwas octowy lodowaty, czterowodorofuran, woda. W niektórych przypadkach zaleca się stosowanie katalitycznych ilości kwasów nieorganicznych, na przykład kwasu solnego lub siarkowego. Jeżeli do uwodorniania zostanie użyty związek o wzorze 2 z zasadowym atomem azotu, to można tu zastosować wolną zasadę lub sól tej zasady.

Przy ciśnieniu normalnym korzystnie jest prowadzić reakcję w ten sposób, że uwodornianie przerywa się po wchłonięciu obliczonej ilości wodoru. Jeżeli zastosowano produkty wyjściowe o wzorze 2, w których fenolowe grupy hydroksylowe są chronione przez grupy benzylowe, to te grupy ochronne mogą być usunięte przy uwodornianiu.

W otrzymanych produktach można ewentualnie uwolnić funkcjonalnie przekształcone grupy hydroksylowe przez hydrolizę lub hydrogenolizę. Na przykład można poddawać hydrolizie estyfikowane grupy hydroksylowe w ośrodku zasadowym, obojętnym lub kwaśnym. Jako zasady mogą być brane pod uwagę zwłaszcza wodne, alkoholowo-wodne lub alkoholowe roztwory wodorotlenków sodu lub potasu, jako kwasy przede wszystkim kwas solny i kwas siarkowy.

Grupy hydroksylowe eteryfikowane acetalowo mogą być hydrolizowane w środowisku kwaśnym, etery benzylowe mogą być rozszczepiane hydrogenolitycznie, korzystnie wodorem przy użyciu katalizatora platynowego lub palladowego w obecności obojętnego rozpuszczalnika, takiego jak alkohol metylowy, etylowy, octan etylowy lub kwas octowy. Z reguły jednak hydrogenoliza grup benzyloksylowych występujących w związkach o wzorze 2 odbywa się równocześnie z uwodornianiem wiązań podwójnych. Etery benzylowe mogą też być rozszczepiane na drodze hydrolizy kwaśnej, na przykład za pomocą kwasu solnego/octowego.

Możliwe jest również alkilowanie lub acylowanie wolnych grup hydroksylowych. Za szczególny przypadek alkilacji należy uważać estyfikację jednego ze związków o wzorze 1, w którym R^2 i/lub R^3 oznacza grupę $-OCH_2COOH$.

Eteryfikację można prowadzić na przykład na drodze reakcji z odpowiednimi halogenkami alkilowymi, siarczanami alkilowymi lub niższymi estrami alkilowymi, w obecności alkaliów, takich jak wodorotlenek sodowy lub potasowy, albo węglanów

sodu lub potasu, przy czym należy stosować dodatek jednego ze zwykłych rozpuszczalników obojętnych, takich jak aceton lub keton metyloetylowy. Ważne jest przekształcenie fenolowych grup hydroksylowych w podstawniki o wzorze $-O-(CH_2)_n-NR^4R^5$ lub $-OCH_2COZ$. Stosownie do tego fenolowe związki wyjściowe mogą być na przykład poddawane reakcji z siarczanem dwumetylu, halogenkami metylu, etylu, propylu, izopropylu, n-butyłu, izobutyłu, amylu, izoamylu, heksylu lub izohexylu, halogenkami 2-dwualkiloaminoetyłowymi, jak 2-dwumetyloaminoetylu, 2-dwuetyloamino-etylu, 2-metyloetyloaminoetylu, halogenkami 2-pirolidynoetyłowymi, 2-piperydinoetylu, 2-morfolinoetylu lub 3-dwualkiloamylpropylowymi, jak 3-dwumetyloaminopropylu, 3-dwuetyloaminopropylu, 3-pirolidinopropylu, 3-piperydynopropylu, 3-morfolinopropylu albo z odpowiadającymi im alkoholami. Jako halogenki nadają się chlorki, bromki lub jodki. Wychodzi się przy tym z odpowiednich fenolanów alkalicznych, na przykład sodu lub potasu. Jest jednak również możliwe poddawanie wolnych fenoli reakcji z odpowiednimi alkoholami lub podstawionymi aminoalkoholami w obecności katalizatorów kwaśnych, takich jak kwas siarkowy, kwas fosforowy, kwas p-toluenosulfonowy. Reszta $-OCH_2COZ$ może być wprowadzana przez eteryzację fenolowych grup OH za pomocą kwasu bromooctowego lub chlorooctowego lub ich pochodnych. Oprócz wolnych kwasów szczególnie nadają się do tego celu odpowiednie estrы metylowe i etylowe, amidy i dwualkilamid, takie jak na przykład ester metylowy kwasu chlorooctowego lub ester etylowy kwasu chlorooctowego, chloracetamid i N,N-dwuetylochlo-roacetamid.

Acylowanie grup hydroksylowych może następować przez ogrzewanie z bezwodnikiem lub halogenkiem kwasu octowego, propionowego, masłowego, izomasłowego, walerianowego, izowalerianowego lub kapronowego, korzystnie w obecności zasady, takiej jak pirydyna lub alkalicznej soli odpowiedniego kwasu albo małej ilości kwasu nieorganicznego, takiego jak kwas siarkowy lub solny. Estrы kwasu fosforowego korzystnie jest wytwarzać przez estyfikację za pomocą tlenochlorku fosforu w pirydynie, a estrы kwasu siarkowego — przez reakcję z kwasem sulfaminowym i następnie alkaliczną hydrolizę.

Estyfikowanie grup karbometoksy prowadzi się w znany sposób, przez poddawanie reakcji z odpowiednim alkoholem, takim jak alkohol metylowy, etylowy, propylowy, izopropylowy, butylowy, izobutyłowy, drugorzędowy butylowy, trzeciorzędowy butylowy, alkohol amylowy, izoamylowy, n-heksylowy lub izohexylowy, w obecności kwasu, na przykład kwasu siarkowego, solnego lub p-toluenosulfonowego. Można przy tym stosować dodatkowy rozpuszczalnik obojętny, taki jak benzen, toluen, chlorek metylenu, dwuchloroetan, przy czym powstającą wodę oddestylowuje się, korzystnie azeotropowo. Estyfikację można oczywiście prowadzić za pomocą dwuazoalkanów, na przykład dwuazometanu, w eterze, czterowodorofuranie lub dioksanie.

Pochodną aminową, otrzymaną sposobem według wynalazku, można w znany sposób przez działanie

kwasem przeprowadzać w sól addycyjną tego kwasu. Jako kwasy stosuje się tylko takie kwasy, które tworzą sole fizjologicznie dopuszczalne. Mogą to być kwasy organiczne i nieorganiczne, na przykład alifatyczne, alicykliczne, aralifatyczne, aromatyczne lub heterocykliczne, jedno- lub wielozasadowe kwasy karboksylowe lub sulfonowe, takie jak kwas mrówkowy, octowy, propionowy, piwalinowy, dwuetylooctowy, szczawowy, malonowy, bursztynowy, pimelinowy, fumarowy, maleinowy, mlekowy, winowy, jabłkowy, aminokarboksylowy, sulfaminowy, benzoesowy, salicylowy, fenylopropionowy, cytrynowy, glikonowy, askorbinowy, izonikotynowy, metanosulfonowy, etanodwusulfonowy, beta-hydroksy-etanosulfonowy, p-toluenosulfonowy, kwasy naftalenomonosulfonowe i naftalenodwusulfonowe, kwas siarkowy, azotowy, kwasy chlorowcowodorowe, jak chlorowodorowy, bromowodorowy i jodowodorowy, lub kwasy fosforowe jak kwas ortofosforowy.

Z drugiej strony związki o wzorze 1, w których R^2 i/lub R^3 oznaczają $-OSO_3H$ lub $-OPO_3H_2$, można przez zwykłe traktowanie zasadą przeprowadzać w odpowiednie sole estrów z metalami lub w sole amonowe. Jako zasady stosuje się takie, które tworzą sole fizjologicznie dopuszczalne. Mogą to być zasady organiczne lub nieorganiczne, takie jak wodorotlenek sodowy, wodorotlenek potasowy, wodorotlenek wapniowy oraz odpowiednie węglany oraz amoniak, jedno- dwu- i trójetanoloamina.

Izoflawany o wzorze 1 zawierające grupy zasadowe mogą być również przeprowadzane, za pomocą środków alkilujących, w ich fizjologicznie dopuszczalne związki amoniowe. Typowymi środkami alkilującymi są chlorek metylu, bromek metylu i jodek metylu, siarczan dwumetylu, chlorek, bromek i jodek etylu, chlorek, bromek i jodek n-propylu, chlorek, bromek i jodek n-butyłu.

Sposobem według wynalazku korzystnie jest wytwarzać związki oraz sole związków o wzorach 3, 4, 5 i 6, w których X i Y mają wyżej podane znaczenie, R^8 oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy albo etylowy, R^9 oraz R^{10} oznaczają atomy wodoru, grupy wodorotlenowe lub OCH_3 , albo grupy acyloksylowe o 1—6 atomach węgla, grupy 2-dwumetyloaminotoksylowe, 2-dwuetyloaminoetoksylowe, 2-pirolidynoetoksylowe, 2-piperydinoetoksylowe, $-OSO_3H$, $-OPO_3H_2$ lub $-OCH_2COW$, przy czym W oznacza grupę OH, OCH_3 , OC_2H_5 , NH_2 , grupę dwuetyloaminową, pirolidynową, piperydynową lub morfolinową, R^{11} oznacza atom wodoru, grupę OH, OCH_3 , grupę acyloksy o 1—6 atomach węgla, grupę $-OSO_3H$, $-OPO_3H_2$ lub $-OCH_2COW$, R^{12} oznacza atom wodoru, grupę OH, OCH_3 , grupę acyloksylową o 1—6 atomach węgla, grupę 2-dwumetyloaminoetoksylową, 2-dwuetyloaminoetoksylową, 2-piperydinoetoksylową lub 2-pirolidynoetoksylową, zaś R^{13} oznacza grupę OH, OCH_3 , lub grupę acyloksylową o 1—6 atomach węgla.

Nowe związki otrzymywane sposobem według wynalazku mogą być stosowane w medycynie i weterynarii w postaci mieszanin ze zwykłymi nośnikami środków leczniczych. Jako nośniki można stosować takie organiczne lub nieorganiczne substancje, które nadają się do podawania pozajelitowego, doustnego i miejscowego i nie reagują z nowymi

związkami. Takimi nośnikami są na przykład: woda, oleje roślinne, glikole polietylenowe, żelatyna, cukier mlekowy, krochmal, stearynian magnezowy, talk, wazelina, cholesteryna. Do stosowania pozajelitowego służą w szczególności roztwory, przede wszystkim roztwory olejowe i wodne oraz zawiesiny, emulsje lub szczepionki. Do podawania doustnego można stosować tabletki lub drażetki, a do podawania miejscowego — maści i kremy, które w miarę potrzeby mogą być sterylizowane, albo też uzupełniane środkami pomocniczymi, takimi jak środki konserwujące, środki stabilizujące albo zwilżające, albo też sole wpływające na ciśnienie osmotyczne lub ewentualnie substancje buforowe.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku mogą być stosowane zwłaszcza w dawkach 0,1—500 mg na jednostkę dawkowania.

Przykład I. 1 g 4-(p-anizylo)-7-metoksy-3-izoflawnu uwodarnia się w 150 g octanu etylu przy użyciu 1 g wstępnie zredukowanego palladu na węglu. Po 230 minutach wchłonięty zostaje 1 mol wodoru i uwodornianie ustaje. Katalizator odfiltruje się, przesącz uwalnia od rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem. Przez przekrystalizowanie z eteru otrzymuje się 3,4-cis-4-(p-anizylo)-7-metoksy-izoflawn o temperaturze topnienia 167°C.

Przykład II. 1 g 4-fenylo-7-acetoksy-3-izoflawnu wytrząsa się w ciągu 12 godzin w temperaturze pokojowej w 150 ml alkoholu metylowego z 100 mg tlenku platyny w aparacie Parra, przy 2 atm. ciśnienia wodoru. Odsąca się katalizator, odparowuje przesącz, a pozostałość przekrystalizowuje z eteru/eteru naftowego, otrzymując 3,4-cis-4-fenylo-7-acetoksy-izoflawn o temperaturze topnienia 145—147°C.

W analogiczny sposób z 4-fenylo-7-hydroksy-3-izoflawnu, otrzymuje się 3,4-cis-4-fenylo-7-hydroksy-izoflawn. 100 mg 3,4-cis-4-fenylo-7-acetoksy-izoflawnu utrzymuje się we wrzeniu w ciągu 2 godzin z 10 ml 2n roztworu wodorotlenku potasowego w alkoholu metylowym. Roztwór zagęszcza się i zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym, przy czym otrzymuje się również 3,4-cis-4-fenylo-7-hydroksy-izoflawn.

Przykład III. 0,5 g 4-(p-benzyloksi-fenylo)-3-izoflawnu, otrzymanego przez ogrzewanie 4-(p-benzyloksi-fenylo)-4-hydroksy-izoflawnu z kwasem siarkowym w dioksanie, wstrząsa się z wodorem w 75 ml octanu etylu w obecności 0,5 g uprzednio zredukowanego 5% palladu na węglu w temperaturze pokojowej i przy normalnym ciśnieniu.

Odfiltrowuje się, zagęszcza i przeprowadza oznaczenie chromatograficzne na żelu krzemionkowym. Przez elucję benzenem otrzymuje się 3,4-cis-4-(p-hydroksy-fenylo)-izoflawn o temperaturze topnienia 151—152°C. Octan ma temperaturę topnienia 211—212°C.

Przykład IV. 0,5 g surowego 3,4-cis-4-fenylo-7-hydroksy-izoflawnu utrzymuje się we wrzeniu w ciągu 24 godzin w atmosferze azotu z 0,3 g estru etylowego kwasu chlorooctowego i 0,35 g bezwodnego węglanu potasu, w 10 ml acetonu. Oddestylowuje się aceton i przeprowadza znaną przeróbkę wodą i chlorkiem metylenowym. Otrzymuje się 3,4-cis-4-fenylo-7-(karboetoksymetoksy)-izoflawn.

Przykład V. 1 g 3,4-cis-4-fenylo-7-hydroksy-izoflawnu ogrzewa się w ciągu 5 godzin w temperaturze 50°C z 5 ml pirydyny i 5 ml bezwodnika kwasu octowego. Po ochłodzeniu traktuje się wodą i chloroformem, w zwykły sposób i otrzymuje 3,4-cis-4-fenylo-acetoksy-izoflawn, o temperaturze topnienia 145—147°C.

Przykład VI. Do roztworu 2,1 ml tlenochloru fosforu w 21 ml bezwodnej pirydyny dodaje się przy ciągłym mieszaniu w ciągu 15 minut w temperaturze 5°C, 0,78 g 3,4-cis-4-fenylo-7-hydroksy-izoflawnu rozpuszczonego w 10 ml pirydyny. Odstawia się na noc w temperaturze pokojowej, przelewa na mieszaninę 300 g lodu i 30 ml stężonego kwasu solnego i ogrzewa mieszaninę na łaźni wodnej w ciągu 90 minut. Po ochłodzeniu ekstrahuje się octanem etylu, ekstrakt przepłukuje 1n kwasem solnym, suszy nad siarczanem sodu, odfiltrowuje i odparowuje do suchości. Otrzymuje się 7-ortofosforan 3,4-cis-4-fenylo-7-hydroksy-izoflawnu.

Przykład VII. Przy ciągłym mieszaniu w temperaturze 90°C wytwarza się zawiesinę 600 mg kwasu sulfaminowego, a następnie 3,4-cis-4-fenylo-7-hydroksy-izoflawnu, w 5 ml bezwodnej pirydyny. Miesza się w ciągu 90 minut na łaźni wodnej, chłodzi, odfiltrowuje, przepłukuje pirydyną, traktuje przesącz kilkakrotnie eterem i dekantuje. Pozostałość suszy się pod zmniejszonym ciśnieniem, traktuje 7 ml 12% wodorotlenku sodowego i 5 ml pirydyny i wytrząsa w ciągu 5 minut. Górną fazę pirydynową przepłukuje się kilkakrotnie eterem, następnie rozcieńcza alkoholem metylowym i odparowuje do suchości. Po przekrystalizowaniu z alkoholu metylowego otrzymuje się sól sodową 7-siarczano-3,4-cis-4-fenylo-7-hydroksy-izoflawnu.

Przykład VIII. 0,2 g 3,4-cis-4-fenylo-7-(karboetoksymetoksy)-izoflawnu oraz 3 mg 2n roztworu wodorotlenku potasowego w alkoholu etylowym utrzymuje się we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Po zakwaszeniu roztworu rozcieńczonym kwasem siarkowym otrzymuje się 3,4-cis-4-fenylo-(karboksymetoksy)-izoflawn.

Przykład IX. 0,5 g 3,4-cis-4-(p-hydroksy-fenylo)-izoflawnu i 2 g chlorku pirolidynoetylowego wraz z 0,6 g bezwodnego węglanu potasu w 25 ml bezwodnego acetonu utrzymuje się we wrzeniu w ciągu 20 godzin przy ciągłym mieszaniu. Mieszaninę poreakcyjną odparowuje się, dodaje wody i eteru, rozdziela warstwy, suszy nad wodorotlenkiem potasowym, odparowuje i chromatografuje na tlenku glinu. Chloroformem eluuje się 3,4-cis-4-(p-pirolidynoetoksy-fenylo)-izoflawn.

Przykład X. 0,2 g 3,4-cis-4-p-(2-pirolidynoetoksy-fenylo)-izoflawnu rozpuszcza się w niewielkiej ilości alkoholu etylowego i traktuje w nadmiarze roztworem kwasu solnego w alkoholu etylowym. Wytrącony chlorowodorek zasady oddziela się przez filtrowanie.

Przykład XI. 0,2 g 3,4-cis-4-p-(2-pirolidynoetoksy-fenylo)-izoflawnu rozpuszcza się w eterze i traktuje w nadmiarze jodkiem metylu. Mieszaninę pozostawia się na 24 godziny w temperaturze pokojowej, odsąca otrzymany metylojodek i oczyszcza przez krystalizację z alkoholu metylowego.

Przykład XII. Analogicznie jak w przykładzie

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

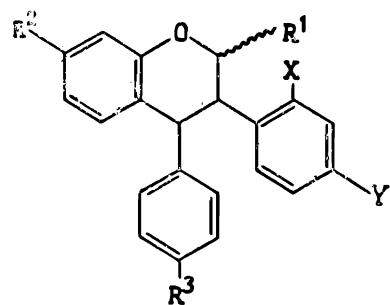
65

Przez uwodornianie kwaśnych soli addycyjnych, zwłaszcza chlorowodorków, odpowiednich amino-3-izoflawnów otrzymuje się kwaśne sole addycyjne, zwłaszcza chlorowodorki, wymienionych aminoizoflawnów, możliwych do utrzymania analogicznie również, jak w przykładzie X.

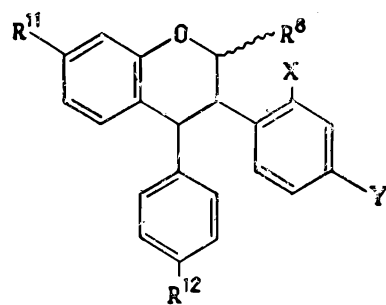
Czwartorzędowe sole amoniowe, zwłaszcza metodki, wymienionych aminoizoflawanów można otrzymać postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie X.

Zastrzeżenie patentowe

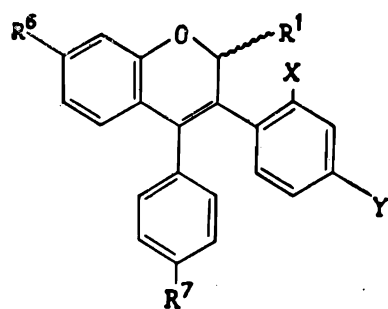
Sposób wytwarzania 3,4-cis-4-aryloizoflawanów o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—3 atomach węgla, każdy z symboli R^2 oraz R^3 oznacza atom wodoru, grupę wodorotlenową, grupę alkoksylową lub acyloksylową o 1—6 atomach węgla, grupę $-O-(CH_2)_n$, $-NR^4R^5$, $-CSO_3H$, $-OPO_3H_2$ lub $-OCH_2COZ$, w których to grupach R^4 oraz R^5 oznacza rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla lub wraz z atomem azotu tworzy heterocykliczny pierścień o 5 lub 6 członach, X oraz Y oznaczają atomy wodoru lub fluoru, Z oznacza grupę wodorotlenową, grupę alkoksylową o 1—6 atomach węgla, grupę aminową lub alkilowaną grupę aminową, ewentualnie tworzącą część heterocyklicznego pierścienia o 1—6 atomach węgla, zaś n oznacza liczbę 2 lub 3, **znamienny tym**, że 3-izoflawen o wzorze 2, w którym każdy z symboli R^6 oraz R^7 oznacza funkcjonalnie przekształconą grupę wodorotlenową lub ma takie same znaczenie jak R^2 lub R^3 , poddaje się działaniu wodoru w obecności katalizatora i funkcjonalnie przekształcone grupy wodorotlenowe ewentualnie przeprowadza się w wolne grupy wodorotlenowe za pomocą środków hydrolizujących lub hydrogenizujących i/lub wolne grupy wodorotlenowe alkiluje albo acyluje środkami alkilującymi albo acylującymi i/lub związki o wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w ich fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami lub w sole estrów albo w czwartorzędowe związki amoniowe, traktując je kwasami lub zasadami, względnie środkami alkilującymi.



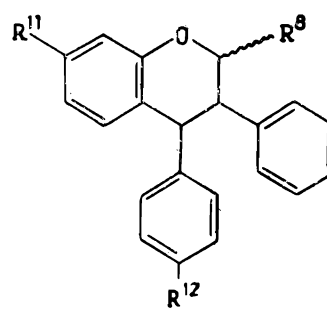
Wzór 1



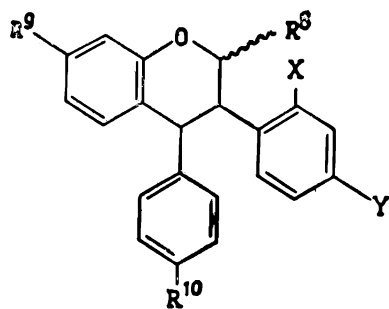
Wzór 4



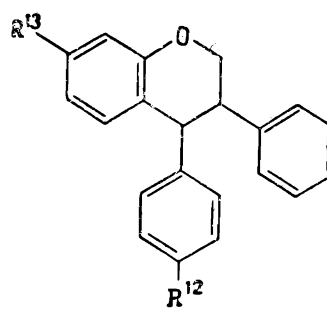
Wzór 2



Wzór 5



Wzór 3



Wzór 6