



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (II) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 147485

(51) Int. Cl.³ C 07 D 311/36

(21) Patentsøknad nr. 751567

(22) Inngitt 02.05.75

(24) Løpedag 02.05.75

(41) Alment tilgjengelig fra 04.11.75

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 10.01.83

(30) Prioritet begjært 03.05.74, Ungarn, nr. CI-1474

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive 8-aminomethylisoflavon-derivater.

(71)(73) Søker/Patenthaver CHINOIN GYOGYSZER ES VEGYESZETI TERMÉKEK
GYÁRA RT.,
Tó u. 1-5,
Budapest IV,
Ungarn.

(72) Oppfinner LÁSZLÓ FEUER, Budapest,
ISTVAN DÖRY, Budapest,
LÓRÁND FARKAS, Budapest,
MIHÁLY NOGRÁDI, Budapest,
MÁRIA POLGÁR, Monor,
Ungarn.

(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor A-S, Oslo.

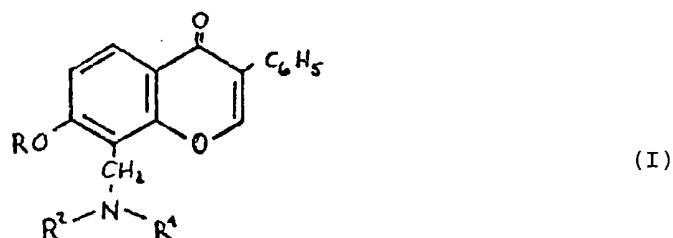
(56) Anførte publikasjoner
BRD (DE) utl. skrift nr. 1270567
BRD (DE) off. skrift nr. 2120709 (12q-24)
Litt.: Chemical Abstracts, Vol. 55 (1961),
spalte 9392

Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive 7-substituerte 8-aminomethylisoflavonderivater og deres salter.

Det er kjent at 7-alkoxyisoflavonene på grunn av deres metabolske virkning, anvendes som førststofftilsetning (ungarsk patentskrift nr. 162 377).

7-alkoxyisoflavonene forekommer i naturen og har høy biologisk aktivitet. De spiller en viktig rolle ved regulering av stoffskiftet i cellene i plante- og dyreorganismer. Anvendes de på en levende organisme, kan der påvises en signifikant vitaminaktig virkning. Den praktiske anvendelse av disse forbindelser i den nevnte retning vanskeliggjøres imidlertid ved at forbindelsene er fullstendig uoppløselige i vann og i vandige oppløsningsmidler, og deres oppløselighet i organiske oppløsningsmidler er meget innskrenket.

Gjenstand for foreliggende oppfinnelse er fremstilling av forbindelsene med den generelle formel:



hvor

R er alkyl med 1 - 8 carbonatomer,

R^1 er alkyl med 1 - 4 carbonatomer,

R^2 er alkyl med 1 - 4 carbonatomer, hydroxyalkyl med 1 - 4 carbonatomer, fenyl, pyridyl eller picolyl, eller

R^1 og R^2 danner med det nitrogenatom til hvilket de er bundet, en piperazino-, N-methylpiperazino-, morfolino-, piperidino- eller pyrrolidinoring,

såvel som saltene av disse forbindelser med uorganiske eller organiske syrer.

Når R er alkyl med 1 - 18 carbonatomer, kan denne være rett-kjedet eller forgrenet. Særlig foretrukket er for R betydningen

147485

2

methyl, isopropyl eller cetyl.

Når R^2 er hydroxyalkyl, er den foretrukne betydning hydroxyethyl.

Foretrukket er slike forbindelser med den generelle formel (I) hvor R er methyl, isopropyl eller cetyl, R^1 er methyl eller butyl, og R^2 er en methyl-, α -picolyl- α' - eller β -hydroxyethylgruppe, eller R^1 og R^2 danner sammen med det nitrogenatom til hvilket de er bundet, en morfolino-, pyrrolidino- eller piperidinoring.

Særlig foretrukne på grunn av deres aktivitet er de følgende derivater:

7-methoxy-8-(methyl- β -hydroxyethylaminomethyl)-isoflavon,
7-isopropoxy-8-morfolinomethylisoflavon,
7-isopropoxy-8-(methyl- β -hydroxyethyl-aminomethyl)-isoflavon,
såvel som saltene av disse forbindelser.

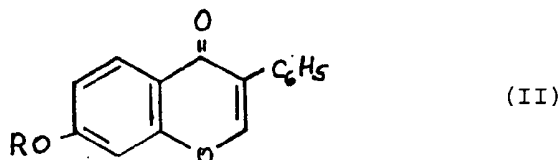
Forbindelsene med den generelle formel (I) danner salter med uorganiske og organiske syrer. Som foretrukne salter kan nevnes hydrokloridene, hydrogensulfatene, videre nicotinatene, bitartratene, citratene, gluconatene og lactatene.

De med organiske eller uorganiske syrer dannede salter av forbindelsene med den generelle formel (I) krystalliserer fra vannholdige oppløsningsmidler under opptagelse av krystallvann. Fra de på denne måte fremstilte hydroklorider kan 4 - 5%-ige vandige oppløsninger fremstilles, mens der fra salter fremstilt med organiske syrer kan fremstilles 0,5 - 1%-ige oppløsninger. Ved tilsetning av 5 - 10% alkohol, glycerol og 4 - 5% glucose til det vandige oppløsningsmiddel kan der også fremstilles konsentrerte oppløsninger.

Forbindelsene med den generelle formel (I) fremstilles ifølge oppfinnelsen ved fremgangsmåten angitt i karakteristikken til krav 1.

De som utgangsmateriale anvendte forbindelser med den generelle formel (II) er kjent fra litteraturen (ungarsk patentskrift nr. 162 377).

Utgangsmaterialet med formel (II) kan fremstilles ved å klormethylere en forbindelse med den generelle formel:



Denne reaksjon utføres i nærvær av paraformaldehyd med tørr saltsyregass eller i nærvær av formaldehyd med konsentrert vandig saltsyre. Klormethyleringen utføres fortrinnsvis i nærvær av en Lewis-syre, hensiktsmessig i nærvær av zinkklorid, aluminiumklorid eller tinnklorid. Som reaksjonsmedium kan f.eks. anvendes eddiksyre eller propionsyre. Reaksjonen utføres ved temperaturer mellom 60 og 100°C, fortrinnsvis mellom 85 og 95°C.

De erholdte utgangsmaterialer med den generelle formel (III) kan isoleres på i og for seg kjent vis ved inndampning av reaksjonsblandingen og utfelning med konsentrert saltsyre.

Forbindelsene med den generelle formel (III) omsettes med et sekundært amin med den generelle formel (IV) til de ønskede forbindelser med den generelle formel (I). Som aminer med den generelle formel (IV) anvendes fortrinnsvis β -methylamino-ethanol, morfolin, piperidin, pyrrolidin eller α -n-butylamino- α' -picolin. Reaksjonen utføres under oppvarmning, fortrinnsvis ved kokepunktet for reaksjonsblandingen. Som reaksjonsmedium kommer fortrinnsvis lavere alkanoler, f.eks. methanol, ethanol eller propanol, eller også et overskudd av aminet med den generelle formel (IV), på tale. Overskuddet av aminet virker samtidig som syreakseptor til å binde den dannede saltsyre.

Forbindelsene med den generelle formel (I) isoleres på i og for seg kjent vis, f.eks. ved å helle reaksjonsblandingen i vann, fjerne oppløsningsmidlet og eventuelt utfelle.

Fra forbindelsene med den generelle formel (I) kan, på i og for seg kjent vis, de ønskede syreaddisjonssalter fremstilles i et oppløsningsmiddelmedium, f.eks. i alkanoler som methanol eller ethanol, ved behandling med den ønskede syre, hensiktsmessig i støkiometrisk mengde.

Forbindelsene med den generelle formel (I) og deres salter kan anvendes i farmasien til behandling av osteopati (alle hjerte- og

lungesykdommer ved hvilke symptomene hypoxi og hyperkapni står i midtpunktet, f.eks. cor pulmonale, angina pectoris, emphysema, lungefibrose), videre til behandling av forstyrrelser i den perifere blodforsyning. Forbindelsene utviser sin gunstige virkning til dels i den oxydative fosforylerings- og energikonserveringsprosess i form av en "oxygensparing", til dels virker de på subcellulært-mitochondrialt nivå i de energikrevende ionetranslokasjonsprosesser (calciumhusholding, mineralisering av calcium).

8-aminometylderivatene som fremstilles ifølge oppfinnelsen, øker enzymaktiviteten av det mitochondriale cytochrom C på signifikant vis.

Sammenlignet med de kjente 7-alkoxyisoflavoner består de gunstige egenskaper av 8-aminometylderivatene i deres vannoppløselighet.

De terapeutisk aktive fremgangsmåteforbindelser ifølge oppfinnelsen kan anvendes som førststofftilsetningsmidler og til fremstilling av farmasøytiske preparater, som inneholder forbindelsene med den generelle formel (I) eller deres salter sammen med inerte, faste eller flytende fortynningsmidler. Disse farmasøytiske preparater fremstilles på den i farmasien vanlige måte.

Preparater inneholdende forbindelsene med den generelle formel (I) eller deres salter, kan eventuelt også inneholde tilsetningsstoffer, f.eks. biologisk aktive forbindelser. Som sådanne kommer f.eks. vitaminer, aminosyrer, cholinklorid på tale. Videre kan preparatene også inneholde mineralsalter, sporelementer og andre biologisk viktige stoffer. Som førststofftilsetning anvendes forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen fortrinnsvis i forblandinger, hvor de foreligger sammen med andre biologisk aktive komponenter. Som tilsetningsstoffer kan videre anvendes fortynnings-, oppløsnings- og glidemidler, bærestoffer og hjelpestoffer. Førstofftilsetningene kan tilsettes til fôret i form av pulver, granulat, pulverblandinger, oppløsninger, emulsjoner, eller suspensjoner. Videre kan der anvendes drikkblandinger, som tilblandes dyrenes drikkevann.

For anvendelse i humanmedisinen opparbeides forbindelsene med den generelle formel (I) eller deres salter på de i farmasien vanlige metoder til tabletter, dragéer, pulverblandinger, oppløsninger,

emulsjoner, suspensjoner etc. Applikasjonen skjer fortrinnsvis peroralt. Også ved anvendelse i humanmedisin, hhv. i næringsmiddelkonsentrater, kan forbindelsene med den generelle formel (I) eller deres salter foreligge blandet med andre bestanddeler, i første rekke med vitaminer. De med de vanlige fortynnings- og bæremidler som f.eks. talkum, stivelse, magnesiumstearat osv. fremstilte tabletter inneholder fortrinnsvis 100 - 200 mg virkestoff. Dagsdosen avhenger av pasientens tilstand og kan lett fastsettes av legen.

Virksomheten av forbindelsene som fremstilles ifølge oppfinnelsen, fremgår av de følgende oppgaver.

Farmakologiske og kliniske virkninger

7-isopropoxy-8-morfolinomethylisoflavon-nicotinat bevirker en betydelig nitrogenretensjon i rotter ved daglig oral administrasjon av 10 mg/kg i 5 uker. Ved den ved hanrotter utførte svømmeprøve viste de med 5 mg/kg av forbindelsen behandlede rotter en betydelig økning i svømmeytelsen i et forsøk som strakte seg over 45 dager.

Videre bevirket forbindelsen en sterk senkning av surstoffbehovet hos hvilende rotter, som det fremgikk av en prøve som varte i 4 uker, idet dyrene daglig ble behandlet med 1 mg/100 g kroppsvekt.

Forbindelsen øket calcium-, kalium- og fosfatretensjonen på signifikant vis. Hverken østrogene eller androgene bivirkninger opptrådte, og ingen virkning ble iaktatt på skjoldbruskkjertelen eller på binyrebarken. Ved virkningen av forbindelsen ble aktiviteten av det glycolytiske enzymsystem øket. På det NAD-vedhengende substrat ble der ved dets oxydasjon iaktatt en virkning, idet intensiteten av oxydasjonen var mindre i hviletilstand, men var større enn ellers i aktiv tilstand. Virkningsgraden av oxydasjonen ble forbedret ved innvirkning på Shuttle-mekanismen (den energikrevende svelling av mitochondrier ble økt, dessuten ble aktiviteten av α -glycerofosfatet økt.) Ved målinger med Warburg-apparatet iakttas ved levermitochondrier en økning av oxydasjonskapasiteten.

Virkning på vektsøkningen

Fremgangsmåteforbindelsene er, tilblandet fóret i en mengde på 2 g/100 kg, egnet til å øke vekten av husdyr. Dette fremgår av den følgende tabell, hvor følgende betegnelser er anvendt:

Forbindelse A = 7-isopropoxy-8-morfolinomethylisoflavon-nicotinat.

Forbindelse B = 7-isopropoxy-8-(methyl- β -hydroxyethylaminomethyl)-isoflavon-nicotinat.

Forbindelse C = 7-methoxy-8-(methyl- β -hydroxyethylaminomethyl)-isoflavon-nicotinat.

L.nr.	Gruppe	Vektøkning, %
I	Kontroll	-
	Forbindelse A	+5,74
	Forbindelse B	+8,41
	Forbindelse C	+4,39
II	Kontroll	-
	Forbindelse A	+7,51
	Forbindelse B	+5,54
III	Kontroll	-
	Forbindelse A	+6,81
	Forbindelse B	+4,34
IV	Kontroll	-
	Forbindelse A	+8,76
	Forbindelse B	+4,58

Forsøket ble utført med hver gruppe i 35 dager. Forsøksdyrene var kastrerte haner. Hver gruppe besto av 30 forsøksdyr. Fôret ble tilsatt forbindelsene som skulle undersøkes, i en mengde på 2 g/100 kg. Forsøksdyrene fikk i den første uke av oppdrettet og i den første forsøksuke startfôr, og derefter hønseoppdrettfôr. Fôrsammensetningen var som følger:

Startfôr:

60,0% mais, 45%-ig soya: 20,0%; lucernmel: 2%; 65%-ig fiskemel: 10,0%; gjær: 3,3%; calciumfosfat: 0,6%; kalk: 2,3%; koksalt: 0,3%; vitaminforblanding I: 1,0%; mineralforblanding I: 0,5%.

Oppdrettsfôr:

Mais: 50,0%; hvete: 14,9%; 45%-ig soya: 12,5%; malte jordnøtter: 9,0%; lucernmel: 2,0%; 65%-ig fiskemel: 4,5%; 45%-ig kjøttmel: 3,0%; calciumfosfat: 1,0%; kalk: 1,8%; koksalt: 0,3%; vitaminforblanding II: 0,5%; vitaminforblanding I: 0,5%.

Garantert innhold for begge fôrstoffer:

Tørrsubstans 86%, stivelsesverdi 69,5 kg/100 kg, råeggehvite 19,5%, beregnet fordøybar eggehvite 17,1%.

De i en mengde på 0,5% tilsatte vitaminforblandinger hadde følgende sammensetning:

	Vitamin- forblanding I	Vitamin- forblanding II
Vitamin A	2 000 000 IE	1 200 000 IE
Vitamin D ₃	400 000 IE	300 000 IE
Vitamin E	4 000 IE	2 000 IE
Vitamin K ₃	400 mg	400 mg
Vitamin B ₁	400 mg	200 mg
Vitamin B ₂	800 mg	700 mg
Vitamin B ₃	1 200 mg	2 000 mg
Vitamin B ₆	400 mg	500 mg
Vitamin B ₁₂	10 mg	4 mg
Niacin	4 000 mg	5 000 mg
Cholinklorid	100 000 mg	100 000 mg
Bacitracin	6 000 mg	4 000 mg
Ethoxymethylkinolin	25 000 mg	25 000 mg
Furazolidin	20 000 mg	-
Ardinon	-	25 000 mg

Den anvendte mineralforblanding hadde følgende sammensetning:

Mangan	20 000 mg
Jern	2 000 mg
Zink	8 000 mg
Kobber	400 mg
Jod	150 mg
Ethoxymethylkinolin	100 mg,
blandet med 100 kg kli.	

Såvel ved fremstilling av startfóret som ved fremstilling av oppdrettsfóret ble forbindelsene som skulle undersøkes, tilblandet fóret i to trinn i pulverform: i det første trinn i en konsentrasjon på 1000 ppm og i det annet trinn i sluttkonsentrasjonen på 20 ppm. Etter tilblandingen ble jevnheten av fordelingen av virkestoffet kontrollert analytisk.

Forsøkene ble utført under klimatiserte betingelser, dvs. temperatur og luftfuktighet var kondisjonert. Vekten av forsøksdyrene ble målt ukentlig.

Oppfinnelsen vil bli illustrert nærmere ved de etterfølgende eksempler.

147485

8

Eksempel 1

50,4 g 7-methoxyisoflavon ble suspendert i 500 ml iseddik og etter tilsetning av 24,0 g paraformaldehyd, oppvarmet til 90°C. Til den dannede klare oppløsning ble tildryppet 1,5 g zinkklorid i 150 ml konsentrert saltsyre. Reaksjonsblandingen ble holdt ved 90 - 95°C i ytterligere 2 timer, derpå klaret med 1 g aktivkull og filtrert. Filtratet ble inndampet til 100 ml under nedsatt trykk. Dette residuum ble tilsatt 20 ml konsentrert saltsyre og så filtrert etter isavkjøling.

Bunnfallet ble vasket med 80%-ig eddiksyre og derpå tørret i vakuum. De erholdte 51,8 g råprodukt ble omkrystallisert fra kokende metylalkohol. Man fikk 7-methoxy-8-klormethylisoflavon som smeltet ved 146 - 148°C.

Eksempel 2

15,0 g 7-methoxy-8-klormethylisoflavon ble suspendert i 150 ml metanol, tilsatt 8 ml β -methylaminoethanol, og blandingen ble kokt i 3 timer. Reagensene går fullstendig i oppløsning. Oppløsningen helles i 450 ml vann og etter avkjøling frafiltreres det utskilte produkt. Produktet vaskes med 20%-ig metanol og tørres så. Man får 15,2 g 7-methoxy-8-(methyl- β -hydroxyethyl-amino)-methylisoflavon, som etter omkrystallisasjon fra metanol smelter ved 72 - 74°C.

Eksempel 3

Til en suspensjon av 60,0 g 7-methoxy-8-klormethylisoflavon i 600 ml metanol tilsettes 35 ml morfolin, og blandingen oppkokes under røring. I løpet av 20 minutter får man en klar oppløsning. Denne kokes i 3 timer. Den derved erholdte svakt gule oppløsning helles under omrøring i 2400 ml vann. Etter avkjøling avnutesches det utfelte bunnfall, vaskes med 20%-ig vandig metanol og tørres til slutt. Man får 67,1 g 7-methoxy-8-morfolinomethylisoflavon, som etter omkrystallisasjon fra metanol smelter ved 179 - 180°C.

Salter av 7-methoxy-8-morfolinomethylisoflavon:

a) 7-methoxy-8-morfolinomethylisoflavon-hydroklorid

17,5 g 7-methoxy-8-morfolinomethylisoflavon suspenderes i 160 ml absolutt metanol, og suspensjonen kokes opp under omrøring. Blandingen tilsettes 5 ml konsentrert saltsyre i 15 ml metanol, hvorpå materialet går fullstendig i oppløsning. Etter 15 minutters kokning klares med aktivkull ved koketemperaturen og der filtreres så. Filtratet tilsettes 15 ml, og derpå avdestilleres 2/3 av opp-

løsningsmidlet under atmosfæretrykk. Det saltsure salt krystalliseres ved avkjøling av den gjenværende oppløsning. Den til -10°C avkjølte oppløsning avnutes, krystallene vaskes med metanol og tørres så. Man får 16,9 g hydroklorid som smelter ved $240 - 242^{\circ}\text{C}$.

b) 7-methoxy-8-morfolinomethylisoflavon-nicotinat

14,0 g 7-methoxy-8-morfolinomethylisoflavon oppløses i 140 ml absolutt isopropanol ved kokning. I oppløsningen helles en suspensjon av 5,0 g nicotinsyre i 15 ml isopropanol. Den svakt gule oppløsning kokes i 15 minutter og avkjøles så, hvorved produktet krystalliserer ut. Etter avkjøling til -10°C filtreres og vaskes med isopropanol. Etter tørring får man 18,3 g nicotinat, som etter omkrystallisasjon fra isopropanol smelter ved $157 - 158^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 4

56,0 g 7-isopropoxyisoflavon oppløses under svak oppvarmning i 560 ml eddiksyre. Oppløsningen tilsettes 24 g paraformaldehyd og oppvarmes til 90°C . Under omrøring tildryppes i løpet av 2 timer 150 ml konsentrert saltsyre som inneholder 1,5 g zinkklorid. Etter ytterligere en times oppvarmning ved $90 - 95^{\circ}\text{C}$ klares med aktivkull, filtreres varmt og inndampes til 150 - 160 ml under nedsatt trykk. Den derved erholdte rest fortynnes med 20 ml konsentrert saltsyre og krystalliseres under omrøring og avkjøling. Etter isavkjøling frafiltreres krystallene og vaskes med 80%-ig eddiksyre. Man får etter tørring 50,6 g 7-isopropoxy-8-klormethylisoflavon som smelter ved $125 - 126^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 5

32,8 g 7-isopropoxy-8-klormethylisoflavon oppløses varmt i 164 ml absolutt alkohol under tilsetning av 20 ml morfolin, og kokes i 3 timer. Den kokende oppløsning helles under omrøring meget langsomt i 700 ml vann. Etter avkjøling frafiltreres de utfelte krystaller og vaskes med 20%-ig vandig alkohol. Man får 37,7 g 7-isopropoxy-8-morfolinomethylisoflavon, som etter omkrystallisasjon fra metylalkohol smelter ved $126 - 128^{\circ}\text{C}$.

Salter av 7-isopropoxy-8-morfolinomethylisoflavon:

a) 7-isopropoxy-8-morfolinomethylisoflavon-hydroklorid-monohydrat

10,0 g 7-isopropoxy-8-morfolinomethylisoflavon oppløses under kokning i 50 ml absolutt alkohol. Oppløsningen tilsettes en blanding av 2,8 ml konsentrert saltsyre og 10 ml absolutt alkohol. Etter 30 minutters kokning klares med aktivkull, filtreres og krystalliseres ved avkjøling. Det erholdte hydroklorid vaskes etter filtrer-

147485

10

ing med 96%-ig alkohol. Man får 10,1 g hydroklorid-monohydrat som smelter ved 223 - 224°C.

b) 7-isopropoxy-8-morfolinomethylisoflavan-hydrogensulfat

Til en varm oppløsning av 10,0 g 7-isopropoxy-8-morfolinomethylisoflavan i 40 ml methanol tilsettes 1,45 ml konsentrert svovelsyre (spesifikk vekt 1,84) og 10 ml methanol. Blandingen kokes i 15 minutter. Under kokningen begynner produktet allerede å utskilles. Blandingen avkjøles under omrøring, isavkjøles så og filtreres derpå, og det frafiltrerte produkt vaskes med absolutt methanol. Etter tørring ved 60°C får man 9,9 g hydrogensulfat som smelter ved 228 - 230°C.

c) 7-isopropoxy-8-morfolinomethylisoflavan-nicotinat

10,0 g 7-isopropoxy-8-morfolinomethylisoflavan oppløses varmt i 40 ml isopropanol. Til denne oppløsning tilsettes en oppløsning av 3,5 g nicotinsyre i 10 ml isopropanol. Etter 15 minutters kokning klares med aktivkull ved koketemperatur i 30 minutter og filtreres så. Det ved avkjøling til -10°C utkrystalliserte produkt avnutesches og vaskes med isopropanol. Etter tørring i vakuumsikkator får man 11,5 g av nicotinatet som smelter ved 133 - 134°C.

Hvis nicotinatet av 7-isopropoxy-8-morfolinomethylisoflavan omkrystalliseres fra den firedobbelte mengde 85%-ig isopropylalkohol, opptar forbindelsen 1 mol krystallvann og beholder dette også etter tørring i eksikkator. Smeltepunktet av 7-isopropoxy-8-morfolinomethylisoflavan-nicotinat-monohydratet ligger ved 106 - 108°C.

d) 7-isopropoxy-8-morfolinoisoflavan-bitartrat-hydrat

10,0 g 7-isopropoxy-8-morfolinomethylisoflavan oppløses varmt i 40 ml isopropanol. Under omrøring tilsettes oppløsningen en suspensjon av 4,0 g vinsyre og 10 ml isopropanol. Allerede etter noen sekunder begynner en livlig krystallisasjon av produktet. Etter 15 minutters kokning avkjøles blandingen og filtreres, og krystallene vaskes med isopropanol. Man får 13,3 g av bitartratet, som smelter ved 184 - 186°C.

e) 7-isopropoxy-8-morfolinomethylisoflavan-citrat-hydrat

10,0 g 7-isopropoxy-8-morfolinomethylisoflavan oppløses under kokning i 50 ml 85%-ig isopropanol. Oppløsningen tilsettes en suspensjon av 6,5 g sitronsyre i 15 ml 85%-ig isopropanol. Til den etter 15 minutters kokning fullstendig klare oppløsning tilsettes

10 ml vannfri benzen. Under atmosfæretrykk avdestilleres 20 ml destillat. Den gjenværende oppløsning klares med aktivkull, filtreres så og krystalliseres under omrøring. Etter avkjøling med is avnutes det utskilte produkt, vaskes med vannfri isopropanol og tørres så. Man får 14,1 g salt som smelter ved 151 - 153°C.

f) 7-isopropoxy-8-morfolinomethylisoflavon-gluconat

10,0 g 7-isopropoxy-8-morfolinomethylisoflavon oppløses varmt i 50 ml vannfri isopropanol. Til oppløsningen tilsettes 10 ml 50%-ig gluconsyreoppløsning, og blandingen kokes så i 1/2 time. Etter grundig avkjøling avnutes produktet og vaskes med iskold isopropanol. Etter tørking ved 60°C får man 13,5 g snehvite krystaller som smelter ved 131 - 133°C.

Eksempel 6

20,0 g 7-isopropoxy-8-klormethylisoflavon og 16 ml β -methylaminoethanol kokes under tilbakesløp i 100 ml absolutt ethanol i 6 timer. Derefter klares den blekt gule oppløsning med aktivkull, filtreres og inndampes i vakuum til tørrhet. Tilbake blir 31,0 g av en seig masse som blandes med 31 ml aceton. Blandingens pH-verdi innstilles på 8 med konsentrert saltsyre, og produktet krystalliseres ved avkjøling. Etter avkjøling til -10°C filtreres. Produktet vaskes med 50%-ig vandig aceton og tørres i ekssikator. Man får 21,7 g 7-isopropoxy-8-(methyl- β -hydroxyethyl-aminomethyl)-isoflavon, som smelter ved 80 - 81°C.

Salter av 7-isopropoxy-8-(methyl- β -hydroxyethyl-aminomethyl)-isoflavon:

a) 7-isopropoxy-8-(methyl- β -hydroxyethyl-aminomethyl)-isoflavon-hydroklorid-monohydrat

10,0 g 7-isopropoxy-8-klormethylisoflavon omsettes med 8 ml β -methylaminoethanol i 50 ml absolutt ethanol på den i eksempel 5 beskrevne måte. Den etter inndampning til tørrhet erholdte seige masse (15 g) oppløses varmt i 100 ml 1 N saltsyre, og produktet utsaltes ved tilsetning av 12,0 g koksalt. Ved avkjøling utskilles krystaller. Disse frafiltreres, tørres og omkrystalliseres fra den dobbelte mengde methanol. Det i en mengde på 6,4 g erholdte salt smelter ved 164 - 166°C.

b) 7-isopropoxy-8-(methyl- β -hydroxyethyl-aminomethyl)-isoflavon-nicotinat

30,0 g 7-isopropoxy-8-(methyl- β -hydroxyethyl-aminomethyl)-isoflavon oppløses varmt i 90 ml isopropanol. Oppløsningen tilsettes en suspensjon av 10,2 g nicotinsyre i 32 ml isopropanol. Blandingen

147485

12

kokes i 15 minutter og avkjøles så under omrøring. Det utkrystallisererte salt avnutes ved -10°C og tørres i vakuumekssikkator. Man får 26,0 g produkt som smelter ved $120 - 121^{\circ}\text{C}$.

c) 7-isopropoxy-8-(methyl- β -hydroxyethyl-aminomethyl)-isoflavon-bitartrat-hydrat

10,0 g 7-isopropoxy-8-(methyl- β -hydroxyethyl-aminomethyl)-isoflavon oppløses varmt i 40 ml isopropanol. Oppløsningen tilsettes en suspensjon av 4,1 g vinsyre i 10 ml isopropanol. Blandingen kokes i 15 minutter. Krystallisasjonen begynner allerede i den kokende oppløsning. Etter avkjøling avnutes produktet, vaskes med isopropanol og tørres så. Man får 12,6 g salt som smelter ved $134 - 136^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 7

Til 10,0 g 7-isopropoxy-8-piperidinomethylisoflavon tilsettes 50 ml absolutt alkohol og 10 ml piperidin, og blandingen kokes under tilbakeløp i 6 timer. Etter klaring med aktivkull filtreres, og fra filtratet krystalliseres basen ved intensiv avkjøling. Der avnutes ved -10°C , produktet vaskes med absolutt ethanol og tørres så ved 60°C . Man får 9,06 g krystallinsk 7-isopropoxy-8-piperidinomethylisoflavon, som smelter ved 138°C .

a) 7-isopropoxy-8-piperidinomethylisoflavon-nicotinat

3,8 g 7-isopropoxy-8-piperidinomethylisoflavon oppløses under kokning i 15 ml isopropanol. Oppløsningen tilsettes under omrøring 1,3 g nicotinsyre suspendert i 5 ml 85%-ig isopropanol. Blandingen kokes i 1/2 time og avkjøles så. De erholdte krystaller frafiltreres, vaskes med 85%-ig isopropanol og tørres i ekssikkator. Saltet som inneholder 1 mol krystallvann, fåes i et utbytte på 4,4 g. Det smelter ved $133 - 134^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 8

10,0 g 7-isopropoxy-8-klormethyl-isoflavon blandes med 50 ml absolutt alkohol og 6 ml α -n-butylamino- α' -picolin. Blandingen kokes under tilbakeløp i 2 timer. Derpå klares med aktivkull, filtreres og filtratet inndampes til tørrhet i vakuum. Tilbake blir 16,7 g av en seig masse som oppløses i 33 ml aceton. Oppløsningen gjøres sterkt sur med konsentrert saltsyre; og produktet utfelles ved tilsetning av vann. Etter intensiv avkjøling filtreres, bunnfallet vaskes med vandig aceton og tørres i vakuumekssikkator. Man får 8,6 g 7-isopropoxy-8-n-butyl-2'-(α -picolyl)-aminomethyl]-isoflavon-hydroklorid, som etter omkrystallisasjon fra methanol smelter ved $108 - 110^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 9

10,0 g 7-isopropoxy-8-klormethylisoflavon suspenderes i 50 ml absolutt ethanol. Suspensjonen tilsettes 5 ml pyrrolidin og kokes under tilbakeløp i 3 timer. Materialet begynner allerede å oppløses ved 50°C. Den orangerfargede oppløsning klares med aktivkull, filtreres så og tilsettes fremdeles varm 100 ml vann. Blandingen opparbeides på den i eksempel 5 beskrevne måte. Man får 10,5 g 7-isopropoxy-8-pyrrolidinomethylisoflavon som smelter ved 115 - 116°C.

Salter av 7-isopropoxy-8-pyrrolidinomethylisoflavon:

a) 7-isopropoxy-8-pyrrolidinomethylisoflavon-hydroklorid-hydrat

10,0 g 7-isopropoxy-8-pyrrolidinomethylisoflavon oppløses under oppvarmning i 38 ml absolutt ethanol. Oppløsningen tilsettes en blanding av 2,5 ml konsentrert saltsyre (spesifikk vekt 1,19) og 10 ml absolutt ethanol, og derpå kokes blandingen i 15 minutter. Krystallene som utskilles ved avkjøling, isoleres på den i eksempel 5 a) beskrevne måte. Man får 10,25 g av hydroklorid-hydratet som smelter ved 218 - 220°C.

b) 7-isopropoxy-8-pyrrolidinomethylisoflavon-nicotinat

10,0 g 7-isopropoxy-8-pyrrolidinomethylisoflavon oppløses under oppvarmning i 30 ml vannfri isopropanol. Oppløsningen tilsettes en suspensjon av 3,4 g nicotinsyre i 10 ml vannfri isopropanol, og blandingen kokes i 15 minutter. Derpå opparbeides på den i eksempel 5 c) beskrevne måte. Man får 12,60 g nicotinat som smelter ved 156 - 158°C.

c) 7-isopropoxy-8-pyrrolidinomethylisoflavon-bitartrat-hydrat

10,0 g 7-isopropoxy-8-pyrrolidinomethylisoflavon oppløses under kokning i 40 ml isopropanol. Den kokende oppløsning blandes med en suspensjon av 4,0 g vinsyre i 10 ml vannfri isopropanol. Krystallasjonen begynner straks. Etter en halv times kokning avkjøles blandingen, filtreres, og det utskilte krystallinske produkt vaskes med kald, 85%-ig isopropanol. Produktet tørres under atmosfæretrykk ved 60°C. Man får 14,30 g krystallinsk salt med smeltepunkt 166 - 168°C.

Eksempel 10

23,0 g 7-cetyloxyisoflavon og 6,0 g paraformaldehyd oppløses under oppvarmning i 460 ml iseddik. Til oppløsningen tilsettes ved 90 - 95°C 40 ml konsentrert saltsyre som inneholder 0,4 g zinkklorid, i løpet av 2 timer. Etter avsluttet tilsetning omrøres blandingen i nok 2 timer ved 90 - 95°C. Derpå klares i varm til-

stand med aktivkull, derpå filtreres og krystalliseres ved avkjøling. Det silkeglinsende produkt som føles fettaktig, avnutsches, vaskes med 80%-ig eddiksyre og tørres i vakuumekssikkator. Etter omkrystallisasjon fra absolutt alkohol får man 19,0 g 7-cetyloxy-8-klormethylisoflavon.

Eksempel 11

En blanding av 15,6 g 7-cetyloxy-8-klormethylisoflavon, 50 ml absolutt ethanol og 10 ml morfolin kokes under tilbakeløp i 6 timer. Faststoffet går langsomt i oppløsning. Den mørkerøde oppløsning klares varm med aktivkull, derpå filtreres og avkjøles. Etter avkjøling med is-koksalt-kuldeblanding avnutsches det krystallinske produkt, vaskes med absolutt ethanol og tørres i vakuumekssikkator. Man får 15,5 g 7-cetyloxy-8-morfolinomethylisoflavon som smelter ved 93 - 94°C.

Salter av 7-cetyloxy-8-morfolinomethylisoflavon.

a) 7-cetyloxy-8-morfolinomethylisoflavon-hydroklorid

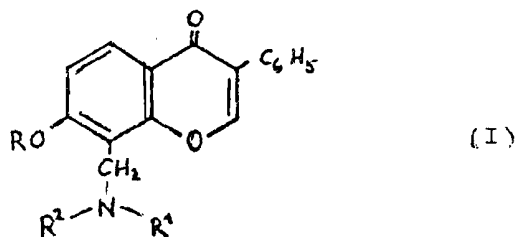
11,0 g 7-cetyloxy-8-morfolinomethylisoflavon oppløses varmt i 20 ml absolutt alkohol, og oppløsningen tilsettes en blanding av 1 ml konsentrert saltsyre og 3 ml absolutt alkohol. Den klare oppløsning kokes i 15 minutter og avkjøles så. Hydrokloridet som utskilles, frafiltreres og vaskes med 96%-ig alkohol. Etter tørring får man 6,3 g hydroklorid som smelter ved 187 - 189°C.

b) 7-cetyloxy-8-morfolinomethylisoflavon-nicotinat

5,6 g 7-cetyloxy-8-morfolinomethylisoflavon oppløses varmt i 28 ml isopropanol. Oppløsningen blandes med en suspensjon av 1,3 g nicotinsyre i 5 ml isopropylalkohol, og kokes i 15 minutter. Ved avkjøling krystalliserer produktet ut. Etter avkjøling med is avnutsches det, vaskes med isopropanol og tørres i vakuum. Man får 4,8 g nicotinat som smelter ved 97°C.

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser med den generelle formel



hvor

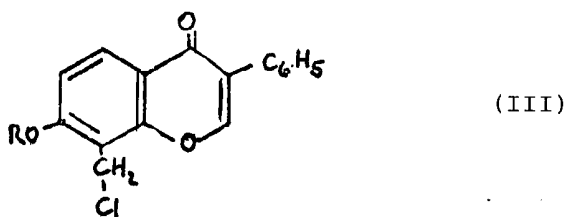
R er alkyl med 1 - 18 carbonatomer,

R¹ er alkyl med 1 - 4 carbonatomer,

R² er alkyl med 1 - 4 carbonatomer, hydroxyalkyl med 1 - 4 carbonatomer, fenyl, pyridyl eller picolyl, eller

R¹ og R² danner sammen med det nitrogenatom til hvilket de er bundet, en piperazino-, N-methylpiperazino-, morfolino-, piperidino- eller pyrrolidinoring, og de med uorganiske eller organiske syrer dannede salter av disse forbindelser,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t
en forbindelse med den generelle formel:



hvor R er som ovenfor angitt, omsettes med et sekundært amin med den generelle formel:



hvor R¹ og R² er som ovenfor angitt,

og de erholdte forbindelser med den generelle formel (I) eventuelt

omsettes til deres salter med organiske eller uorganiske syrer.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1 ved fremstilling av 7-isopropoxy-8-morfolinomethylisoflavon, karakterisert ved at 7-isopropoxy-8-klormethylisoflavon omsettes med morfolin.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 ved fremstilling av 7-methoxy-8-(methyl- β -hydroxyethyl-aminomethyl)-isoflavon, karakterisert ved at 7-methoxy-8-klormethylisoflavon omsettes med β -methylaminoethanol.

4. Fremgangsmåte ifølge krav 1 ved fremstilling av 7-isopropoxy-8-(methyl- β -hydroxyethyl-aminomethyl)-isoflavon, karakterisert ved at 7-isopropoxy-8-klormethylisoflavon omsettes med β -methylaminoethanol.