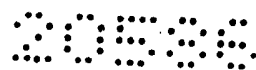


2083/97



93/4

68558

CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt. Budapest

Eljárás izoflavon származékok előállítására

Bejelentés napja: 1993. 07. 20.

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

K I V O N A T

A találmány tárgya eljárás az I) általános képletű vegyületek és sóik előállítására.

Az I) általános képletben

R^1 jelentése, ha $n=0$, R^5 és R^6 együttesen oxo-csoportot jelent és a szaggatott vonal kettős kötést jelöl, alkylkarbonil-, karboxi-, szulfonsav-, hidrox-, fenox-, piperidino-, morfolino- vagy piridino-csoporttal vagy

$(C_{1-4} \text{ alkil})_2N-(CH_2)_mCO-(CH_2)_p$ vagy

$(C_{1-4} \text{ alkil})_2N-(CH_2)_mOCO(CH_2)_p$ -csoporttal helyettesített C_{1-18} szénatomos alkyl-csoport, 3-6 szénatomos cikloalkyl- vagy cikloalkenyl-csoport, vagy

R^1 jelentése, ha $n=1$, R^5 és R^6 együttesen oxo-csoportot jelent és a szaggatott vonal kettős kötést jelöl, adott esetben alkylkarbonil-, alkoxikarbonil-, karboxi-, szulfonsav-, hidrox-, fenox-, piperidino-, morfolino- vagy piridino-csoporttal vagy $(C_{1-14} \text{ alkil})_2N-(CH_2)_mCO(CH_2)_p$ -csoporttal helyettesített C_{1-18} szénatomos alkyl-csoport, 3-6 szénatomos cikloalkyl- vagy cikloalkenyl-csoport vagy 2-6 szénatomos alkenyl-csoport, vagy

R^1 jelentése, ha $n=0$ vagy 1, a szaggatott vonal nem jelöl vegyértékvonalat, R^5 és R^6 együttesen oxocsoportot vagy külön-külön hidrogénatomot jelentenek;

adott esetben alkilkarbonil-, alkoxikarbonil-, karboxi-, szulfonsav-, hidroxil-, alkoxil-, adott esetben halogén-atommal helyettesített fenil-, fenoxil- piperidino-, morfolino- vagy piridino-csoporttal vagy

$(C_{1-14}^{\text{alkil}})_2-N-(CH_2)_mCO(CH_2)_p$ -csoporttal helyettesített C_{1-18} szénatomos alkil-csoport, 3-6 szénatomos cikloalkil-csoport vagy 2-6 szénatomos alkenil-csoport,

R jelentése C_{1-18} szénatomos alkilcsoport, halogénatom,

C_{1-4} alkoxi-metil- C_{2-5} aciloxi-metil- vagy hidroximetil-csoport,

R^4 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-csoport,

R^2 és R^3 jelentése hidrogénatom, vagy 1-6 szénatomos alkoxil-csoport,

R^5 és R^6 együttesen oxo-csoportot vagy külön-külön hidrogénatomot jelent

a szaggatott vonal adott esetben jelenlévő kettős kötést jelöl,

n jelentése 0 vagy 1

m jelentése 1-4-ig terjedő egész szám

p jelentése 1-től 4-ig terjedő egész szám.

Az I általános képletű vegyületek csonttritkulás megelőzésére és kezelésére használhatók.

Handwritten signature

00506

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

68558

NR 06 COFD 311/36
COFD 311/38
AG 1K 31/35

Szolgálati találmány

93/4

Eljárás izoflavon származékok előállítására

Chinoin Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt. Budapest

Feltalálók:

Dr. Nógrádi Mihály	Budapest	22 %
Dr. Gottsegen Ágnes	Budapest	11 %
Dr. Antus Sándor	Budapest	11 %
Dr. Streliszky János	Budapest	11 %
Dr. Vermes Borbála	Budapest	11 %
Dr. Wolfner András	Budapest	11 %
Dr. Major Ádám	Budapest	3 %
Dr. Szüts Tamás	Budapest	10 %
Dr. Bendeffy Istvánné	Budapest	5 %
Mármarosai Tamásné	Biatorbágy	5 %

Bejelentés napja: 1993. 07. 20.

A találmány I általános képletű izoflavon, izoflaván-4-on és izoflaván-származékokra, sóikra, az I általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre, valamint előállítási eljárásukra vonatkozik.

Az I általános képletű vegyületek szűkebb körét képezik az I A általános képletű izoflavon, I B általános képletű izoflaván-4-on és I C általános képletű izoflaván - származékok.

Az I általános képletben

R^1 jelentése, ha $n = 0$, R^5 és R^6 együttesen oxo-csoportot jelent és a szaggatott vonal kettős kötést jelöl, alkilkarbonil-, karboxi-, szulfonsav-, hidrox-, fenoxi-, piperidino-, morfolino- vagy piridino-csoporttal vagy $(C_{1-4}$ alkil) $_2N-(CH_2)_mCO(CH_2)_p$ - vagy $(C_{3-4}$ alkil) $_2N-(CH_2)_mOCO(CH_2)_p$ - csoporttal helyettesített C_{1-18} szénatomos alkil-csoport, 3-6 szénatomos cikloalkil- vagy cikloalkenil-csoport, vagy

R^1 jelentése, ha $n = 1$, R^5 és R^6 együttesen oxo-csoportot jelent és a szaggatott vonal kettős kötést jelöl, adott esetben alkilkarbonil-, alkoxikarbonil-, karboxi-, szulfonsav-, hidrox-, fenoxi-, piperidino-, morfolino- vagy piridino-csoporttal vagy $(C_{1-4}$ alkil) $_2N-(CH_2)_mCO(CH_2)_p$ - csoporttal helyettesített C_{1-18} szénatomos alkil-csoport, 3-6 szénatomos cikloalkil- vagy cikloalkenil-csoport vagy 2-6 szénatomos alkenil-csoport, vagy

R^1 jelentése, ha $n = 0$ vagy 1 , a szaggatott vonal nem jelöl vegyértékvonalat, R^5 és R^6 együttesen oxocsoportot vagy külön-külön hidrogénatomot jelenetenek;

adott esetben alkilkarbonil-, alkoxikarbonil-, karboxi-, szulfonsav-, hidroxil-, alkoxil-, adott esetben halogén-atommal helyettesített fenil-, fenoxil-, piperidino-, morfolino- vagy piridino-csoporttal vagy $(C_{1-4} alkil)_2N-$ $-(CH_2)_m CO(CH_2)_p$ - csoporttal helyettesített C_{1-18} szénatomos alkil-csoport, 3-6 szénatomos cikloalkil-csoport vagy 2-6 szénatomos alkenil-csoport,

R jelentése C_{1-8} szénatomos alkilcsoport, halogénatom, C_{1-4} C_{2-5} acilil-metil- alkoxil-metil- vagy hidroxil-metil-csoport,

R^4 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-csoport,

R^2 és R^3 jelentése hidrogénatom, vagy 1-6 szénatomos alkoxil-csoport,

R^5 és R^6 együttesen oxo-csoportot vagy külön-külön hidrogénatomot jelent

a szaggatott vonal adott esetben jelenlévő kettős kötést jelöl,

n jelentése 0 vagy 1

m jelentése 1-től 4-ig terjedő egész szám

p jelentése 1-től 4-ig terjedő egész szám.

Az I általános képletű vegyületek csontitkulás megelőzésére és kezelésére használhatók.

Találmányunk szerint az (IA) általános képletű vegyületek oly módon állíthatók elő, hogy (III) általános képletű ketonokat (ahol R, n, R¹, R² és R³ jelentése az (I) általános képletnél megadott)

a.) ortohangyasavalkilészterrel reagáltatunk bázisos katalizátor jelenlétében, vagy

b.) hidrogénianiddal és/vagy ciánsókkal reagáltatunk halogénhidrogénsav jelenlétében, vagy

c.) hangyasavalkilészterrel reagáltatunk alkálifém jelenlétében, vagy

d.) alkil-oxalil-halogeniddal reagáltatunk, majd az így kapott izoflavonésztert kívánt esetben elszappanosítjuk és/vagy dekarboxilezzük, vagy

e.) szerves karbonsavanhidriddel reagáltatunk, vagy

f.) N,N-dialkil-savamiddal reagáltatunk foszforklorid jelenlétében, vagy

g.) (IV) általános képletű 2-hidroxi-izoflavanon-származékokat dehidratálunk, és kívánt esetben egy R¹ csoportot

egy másik R¹ csoporttá átalakítunk

vagy az R helyén hidrogénatomot tartalmazó I. képletű vegyületben az R csoportot kialakítjuk és kivánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyületet sóvá alakítunk vagy sójából felszabadítunk.

A találmányunk szerinti eljárás a.) változatának fogantatásakor előnyösen úgy járunk el, hogy a megfelelően szubsztituált ketont ortohangyasavalkilészterrel, előnyösen etilészterrel, magasabb forráspontu aprotikus oldószerben reagáltatjuk. Oldószerként alkalmazhatunk pirrolidint, dimetilformamidot vagy dietiléglikol-dimetilétert. Bázisos katalizátorként előnyösen piperidint, morfolint, pirrolidint és más szekundáramint alkalmazhatunk.

Eljárásunk b.) változatának fogantatásakor úgy járhatunk el, hogy a ketonokat hidrogénianiddal aprotikus oldószerben száraz sósvagáz vagy egyéb halogénhidrogén-savak, illetve Lewis-savak jelenlétében reagáltatjuk. A reakcióhoz alkalmazhatunk nem bázisos jellegű aprotikus oldószert, előnyösen dietilétert vagy más dialkilétereket. Katalizátorként cinkkloridot vagy egyéb Lewis savakat alkalmazhatunk.

A reakciót hidrogénianiddal vagy alkalmas sójával, előnyösen cinkcianiddal végezzük el. Az elegyet száraz sósvagázzal telíthetjük, s végül a keletkezett helyettesített α -formimino-2-hidroxi-fenil-benzil-keton klórhidrátokat vizes kezeléssel megbontjuk.

Eljárásunk c.) változatával a (III) képletű ketonokat hangyasav alkilészterekkel reagáltatjuk alkálifém jelenlétében.

Előnyösen úgy járunk el, hogy a megfelelően helyettesített 2-hidroxi-fenil-benzil-ketont hangyasavas etil-észterben oldva porított fémnátriumra csepegtetjük, majd a reakcióelegyet vízzel megbontjuk, s a keletkezett izoflavont kipreparáljuk. Eljárásunk d.) változata szerint a megfelelően szubsztituált 2-hidroxi-fenil-benzil-ke-tonokat alkil-oxalil halogenidekkel reagáltatjuk. Ekkor 2-alkoxikarbonil-izoflavon-származék keletkezik, mely kivánt esetben az észter-csoport hidrolizise és azt követő dekarboxilezés útján alakítható 2-helyzetben szubsztituátlan izoflavon-származékká. Ez az eljárás előnyösen hajtható végre metil- illetve etil-oxalilkloriddal bázisos savmegkötőszer jelenlétében, megfelelő aprotikus oldószerben. Ilyen előnyösen a savmegkötő sajátságú piridin vagy más terciér amin.

Eljárásunk e.) változata szerint szerves savanhidridekkel, bázisos katalizátor jelenlétében reagáltatjuk a megfelelően helyettesített 2-hidroxi-fenil-benzil-ketont. Szerves savanhidridként alkalmazhatunk ecetsav-, propionsav-, benzoésav-anhidridet. Az anhidridet bázisos katalizátor, alkalmasan a savanhidrid savkomponensének alkálifémsója, vagy terciér aminok jelenlétében, oldószer nélkül, vagy magasabb forrpontu aprotikus oldószerben, mint piridin, dimetilformamid hevítjük.

Eljárásunk f.) változatának fogantatásakor a ketont N,N-dialkil-savamidokkal foszforoxiklorid jelenlétében reagáltatjuk alkalmasan úgy, hogy a megfelelően helyettesített 2-hidroxi-fenil-benzil-ketont az N,N-dialkilsavamiddal, (dimetilformamid, dimetilacetamid) és foszforoxikloriddal hevítjük

és oldószerként magát az N,N-dialkil-savamidot használjuk. Eljárásunk g.) változatának fogantatásakor úgy járunk el, hogy (IV) képletű 2-hidroxi-izoflavonokat dehidratálunk, hevítéssel, vagy savas közegben poláros oldószerben történő melegítéssel.

A találmányunk szerinti eljárás során első lépésben (III) vagy (IV) képletű vegyületekből olyan származékok keletkezhetnek, melyekben az R^1 szubsztituens hidrogénatom vagy nem a végtermékben megkivánt R^1 csoport.

Ezekben az esetekben a hidrogénatom helyére az R^1 csoportot bevicsszük, illetve egy R^1 csoportot egy másik R^1 csoporttá alakítunk.

Ezt a műveletet elvégezhetjük mono, illetőleg polihidroxi-izoflavonok részleges vagy teljes alkilezése útján, mely alkilezés előnyösen végrehajtható alkil- vagy helyettesített alkil-halogenidekkel, alkil-szulfonsav laktonokkal, alkil-szulfátokkal, olefinekkel vagy epoxidokkal való reakció útján, előnyösen úgy, hogy az alkilezőszert alkalmas oldószerben, ketonokban, dimetilformamidban, vagy magasabb szénatomszámú éterekben hevítjük az alkilezendő izoflavonokkal halogénvegyületek esetén előnyösen savmegkötőszer, így alkálikarbonát, valamint alkilbromidok és alkilkloridok esetén előnyösen alkálijo-

did hozzátét jelenlétében. Elvégezhetjük e műveletet aciloxi- és poliaciloxi-, alkiloxi- és polialkiloxi-izoflavonok részleges vagy teljes deacile-

zésére, illetve részleges vagy teljes dealkilezése útján. Aciloxi- illetve poliaciloxi-izoflavonok akkor keletkeznek, amikor az e.) változat szerinti eljárást 2-helyzetben hidroxycsoportot tartalmazó di- illetve polihidroxifenilbenzilketonokkal hajtjuk végre. A deacilezést előnyösen savas vagy lúgos közegben végezzük poláris oldószer jelenlétében. A műveletet elvégezzük izoflavon-2-karbonsavak dekarboxilezése útján. Izoflavon-2-karbonsavak keletkeznek eljárásunk d.) változata során és dekarboxilezésüket előnyösen hevítéssel hajthatjuk végre katalizátorok, mind rézpor jelenlétében vagy anélkül.

Az I B általános képletű vegyületek (ahol R , n , R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése az (I) általános képletnél megadott) az I A általános képletű vegyületek (ahol R , n , R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése az (I) általános képletnél megadott) redukciójával állíthatók elő. A redukciót katalitikus hidrogénezéssel vagy fémhidridek alkalmazásával végezzük.

A katalitikus hidrogénezésnél, nemesfém katalizátort, előnyösen palládium-csontszén katalizátort alkalmazunk és a redukciót valamilyen szerves oldószerben, előnyösen acetonban végezzük.

Komplex fémhidridként előnyösen diizobutil-aluminiumhidridet alkalmazhatunk, a redukciót alacsony hőmérsékleten (-70°C) végezve.

Az IC általános képletű vegyületek (ahol R , n , R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése az (I) általános képletnél megadott) az I B általános képletű vegyületek (ahol R , n , R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése az (I) általános képletnél megadott) katalitikus hidrogénezésével, nemesfém vagy nikkell katalizátor jelenlétében állíthatók elő. A redukciót előnyösen poláros oldószerben, előnyösen ecetsavban vagy etilacetátban végezhetjük.

Az R^1 csoport helyén karboxi-csoporttal helyettesített alkil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek az R^1 helyén alkoxikarbonil-csoporttal helyettesített alkil-csoportot tartalmazó vegyületek észtercsoportjának hidrolízisével állíthatók elő. A hidrolízist előnyösen savas közegben, előnyösen kis szénatom-számú szerves savakkal erős sav katalizátor jelenlétében végezzük.

A 6-os helyen metil-csoportot tartalmazó (I A) általános képletű vegyületek 6-os helyen hidrogénatomot tartalmazó (IA) vegyületekből halometilezés útján kapott halometil-izoflavonok redukciójával állíthatók elő. A redukciót előnyösen fémek, előnyösen cink jelenlétében végezzük.

A 6-os helyen alkoxi- vagy hidroximetilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek a fenti módon előállított halometil-izoflavonok halogénatomjának alkoholokkal alkoxi-csoportra történő lecserélésével vagy nátriumacetáttal O-acetil-csoportra történő lecserélésével és az acetoxi-csoport OH-csoporttá való alakításával állíthatók elő.

Az (I) általános képletű vegyületek a gyógyászatban a hatóanyagot és iners, nem-toxikus gyógyászati szempontból alkalmas

szilárd vagy folyékony hígító- vagy hordozóanyagot tartalmazó készítmények alakjában alkalmazhatjuk. A készítmények kivánt esetben biológiailag hatásos ismert anyagokat (pl. vitaminokat, aminosavakat, kolinkloridot, ásványi savak sóit, nyomelemekét, stb.) tartalmazhatnak. Hordozóanyagként pl. talkumot, zselatint, kalciumkarbonátot, magnéziumsztearátot, keményítőt, vizet, polialkilénglikolokat stb. alkalmazhatunk. A készítményeket szilárd (pl. tablettá, drázsé, kapszula, kúp) vagy folyékony (pl. oldat, szuszpenzió vagy emulzió) alakban készíthetjük ki.

Találmányunkat az alábbi példákkal illusztráljuk.

Példák:

1.

10g 7-hidroxi-izoflavont, 10 ml klóracetont és 8 g káliumkarbonátot 120 ml acetonban kevertetünk és forralunk 5 órán át. A reakcióelegyet vízzel higitjuk, a kivált csapadékot leszűrjük és ecetsavból átkristályosítjuk. 8,5 g 7-(2-oxopropil)-izoflavont, o.p. 174-175 °C nyerünk.

Hasonló módszerrel állítjuk elő 7-hidroxi-izoflavonból és a megfelelő alkilhalogenid ill. helyettesített alkilhalogenid felhasználásával a 7-(2,3-dihidroxi-1-propiloxi)-izoflavont (FL 230), o.p. 164-165 °C,

a 7-(3-etoxikarbonil-propiloxi)-izoflavont (FL 283), o.p. 124-125 °C,

a 7-(2-fenoxi-etoxi)-izoflavont (FL 273), o.p. 195-197 °C,

a 7-(1-etoxikarbonil-1-deciloxi)-izoflavont, (FL 279), o.p. 97-99 °C,

a 7-hidroxi-3',4'-dimetoxi-izoflavonból 3-metil-1-butilbromid felhasználásával a 7-(3-metil-1-butiloxi)-izoflavont, (FL 191) o.p. 107-108 °C,

és a 7-hidroxi-8-metil-izoflavonból

a 7-etoxi-8-metil-izoflavont (FL 315), o.p. 129-130 °C,

és a 7-(karbetoxi-metoxi)-8-metil-izoflavont (FL 316), o.p.

137-139 °C., valamint 7-(4-oxo-1-pentiloxi)-izoflavont (FL

501) kapunk, o.p. 143-145 °C.

2.

16 g 6-n-hexil-7-hidroxi-izoflavon, 14 ml izopropilbromid és 70 ml dimetilformamid elegyét 16 g káliumkarbonát jelenlétében 90 °C-on kevertetünk 4 órán át. A reakcióelegyet 500 ml vízbe öntjük, a terméket elválasztjuk és 80 %-os vizes metanolból kristályosítjuk. 15 g 6-n-hexil-7-(1-metiletoksi)-izoflavont nyerünk, o.p. 37-39 °C.

Hasonló módon állíthatjuk elő

a 6-n-hexil-7-etoxi-izoflavont (FL 319), o.p. 57-59 °C, és a 6-n-hexil-7-(2-metil-1-propiloxi)-izoflavont (FL 321), o.p. 65-67 °C, valamint a 6-klór-7-hidroxi-izoflavon és alkilhalogénidek reakciójával a 7-etoxi-6-klór-izoflavont (FL 322), o.p. 162-164 °C,

a 7-(1-metil-etoxi)-6-klór-izoflavont (FL 323), o.p. 156-158 °C,

a 7-(2-metil-1-propiloxi)-6-klór-izoflavont (FL 324), o.p. 170-172 °C,

a 7-(2-propen-1-iloxi)-izoflaván-4-ont (FL 238), o.p. 76-78 °C,

a 7-(4-nitro-benziloxi)-izoflaván-4-ont (FL 239), o.p. 100-102 °C.

3.

6,5 g 7-n-hexadeciloxi-izoflavont 1200 ml acetonban 3,0 g 10 %-os palládiumcsontszén jelenlétében 1,2 molekvivalens hidrogén felvételéig hidrogénezünk. A katalizátort kiszűrjük és az oldatot bepároljuk. A maradékot metanol-aceton elegyből át-kristályosítva 5,3 g 7-n-hexadeciloxi-izoflavon-4-ont nyerünk, o.p. 90-92 °C.

Hasonló módon állítjuk elő a 7-etoxi-5-metil-izoflavonból a 7-etoxi-5-metil-izoflaván-4-ont (FL 299), o.p. 97-98 °C, és a 7-(1-ciklohex-2-eniloxi)-izoflavonból (FL 286) 2.2 molekvivalens hidrogén elnyeletésével a 7-ciklohexil-izoflaván-4-ont (FL 312), o.p. 119-120 °C.

4.

14 g 7-izopropiloxi-izoflavont 160 ml ecetsavban oldva 5 %-os palládiumcsontszén katalizátor jelenlétében 3 molekvivalens hidrogén felvételéig hidrogénezünk. A katalizátort kiszűrjük, az oldószer lepároljuk és a maradékot metanolból átkristályosítjuk. 10 g 7-(1-metiletoxi)-izoflavánt (FL 199) nyerünk, o.p. 93-95 °C.

Hasonló módon állítjuk elő a megfelelő izoflavonokból a 7-(2-metil-1-propiloxi)-izoflavánt (FL 248), o.p. 97-99 °C, a 7-(n-hexadeciloxi)-izoflavánt (FL 314), o.p. 90-92 °C, valamint 7-(1-ciklohex-2-eniloxi)-izoflavonból 4 molekvivalens hidrogén elnyeletésével a 7-ciklohexil-izoflavánt (FL 314) o.p. 90-92 °C.

5.

2,38 g 7-hidroxi-izoflavont és 1,94 g propánszultont 25 ml 1 %-os metanos nátrium-metilátban oldunk. 48 órai állás után a kivált terméket leszivatjuk és vízből átkristályosítjuk.

3,0 g 7-(3-szulfonil-1-propiloxi)-izoflavon nátriumsót nyertünk, mely 350 °C-ig nem olvad meg.

asonló módszerrel állítjuk elő a megfelelő 7-hidroxi-izoflavon származékokból a 7-(3-szulfonil-1-propiloxi)-8-metil-izoflavon nátrium sóát (FL 318), o.p. 350 °C felett, és a 7-klór-7-(3-szulfonil-1-propiloxi)-izoflavont (FL 346), o.p. 20 °C felett, az 5-metil-7-(3-szulfonil-1-propiloxi)-izoflavon nátrium sóát (FL 502), o.p. 320 °C felett, valamint a 7-(3-szulfonil-1-propiloxi)-2-metil-izoflavon nátrium sóát (FL-291), mely 350 °C-ig nem olvad meg.

5.

16,5 g 7-(3-karbometoxi-1-propiloxi)-izoflavont 165 ml jég-ecet, 8,5 ml víz és 1,0 ml tömény kénsav elegyében 9 órán át visszafolyó hűtő alatt forralunk. Lehűtve kiválik a szabad sav (o.p. 188-190 °C), melyet leszivatunk, 300 ml metanolban oldunk és az oldatot pH 8-ig 1N nátriummetilát oldattal semlegesítjük. A kivált 7-(3-karboxi-1-propiloxi)-izoflavon-nátrium sóát leszivatjuk, kitermelés 13,1 g o.p. 320 °C felett. Hasonló módon állítjuk elő a megfelelő észterekből a 7-(1-karboxi-1-propiloxi)-izoflavont (o.p. 197-200 °C) és annak nátrium sóját, (FL 282), a 7-(1-karboxi-1-deciloxi)-izoflavont (o.p. 124-126 °C) és annak nátrium sóját (FL 280).

7.

9 g 7-izopropiloxi-izoflavont és 3,2 g paraformaldehidet 80 ml jég-ecet és 40 ml tömény sósav elegyében száraz sósavgáz folyamatos bevezetése mellett 3 órán át 70 °C-on kevertetünk. Másnap az oldatot részlegesen bepároljuk, a kivált csapadékot leszivatjuk, majd metanolból átkristályosítjuk. Az így nyert 7-izopropoxi-8-klórmetil-izoflavon (o.p. 123-124 °C)

50 ml benzollal készült oldatához forralás közben ekvivalens mennyiségű 1N nátriummetilátot adagolunk. A lehűtött oldatot vízzel többször kirázzuk és bepároljuk. A maradékot metanolból átkristályosítva 7 g 7-izopropoxi-8-metoximetil-izoflavont nyerünk, o.p. 92-93 °C. Hasonló módon nyerjük a 7-metoxi-izoflavonból a 7-metoxi-8-metoximetil-izoflavont (FL 308).

8.

7,5 g 7-metoxi-8-klórmethyl-izoflavon 45 ml jégcettel készült szuszpenziójához 3 óra alatt 3,0 g cinkport adagolunk. További 8 órás kevertetés után a reakcióelegyet meleg vízzel hígítjuk, a kivált csapadékot leszivatjuk és etanolból átkristályosítjuk. 5,1 g 7-metoxi-8-methyl-izoflavont nyerünk, o.p. 133-135 °C.

9.

36,2 g 2-hidroxi 4-(3-fenoxi-1-propil-oxi)-fenil-benzil-ketont 22 g ortohangyasav etilésztert és 5 g morfolint 200 ml dimetilformamidban 8 órán át forralunk. A reakció közben keletkezett etilalkoholt egy frakcionáló feltéten keresztül eltávolítjuk. Ezután az oldószer nagy részét vákuumban ledesztilláljuk és a maradékot híg vizes sósavval hígítjuk. A nyersterméket leszűrjük és acetontól átkristályosítjuk, amikor 32 g, 7-(3-fenoxi-1-propil-oxi)-izoflavont kapunk. (FL 230 jelű termék. o.p. 123-125 °C.

10.

9,8 g 7-(3-klór-1-propiloxi)-izoflavont 4,1 ml piperidinnel 55 ml 2-butanonban 5,5 g káliumkarbonát és 0,5 g káliumjodid jelenlétében 14 órán át forralunk. A szervetlen sókat forrón kiszűrjük, majd a lehülés után kiváló terméket leszivatjuk és metanolból kristályostíjuk. 7-(3-(1-piperidinil)-propiloxi)-izoflavont (FL 118) kapunk. Kitermelés 6,0 g, o.p. 138-139 °C.

Hasonló módon állítjuk elő a 7-(3-(1-morfolinil)-propiloxi)-izoflavont (FL 117), o.p. 162-163 °C.

11.

18,5 g 7-(10-etoxikarbonil-1-deciloxi)-izoflavont 180 ml jég-ecet, 10 ml víz 3 ml tömény kénsav elegyében 4 órán át forralunk. Másnap a kivált 7-(10-karboxi-1-deciloxi)-izoflavont (o.p. 118-120 °C) leszivatjuk, 180 ml 4:1 arányu aceton-metanol elegyben oldjuk és az oldatot 10 %-os nátriumhidroxid oldattal pH 8-ra állítjuk be. A kivált sót leszivatjuk és az oldószerreleggyel mossuk. 7-(10-karboxi-1-deciloxi)-izoflavon-nátrium sót (FL 295) kapunk. Kitermelés 10,6 g, a termék 360 °C-ig nem olvad meg.

Hasonló módon állítjuk elő a 7-(5-karboxi-1-pentiloxi)-izoflavonból a 7-(5-karboxi-1-pentiloxi)-izoflavont (o.p. 146-148 °C) majd ebből a megfelelő nátrium sót (FL 302), mely 360 °C-ig nem olvad meg.

12.

3,0 g 7-metoxi-izoflavont 30 ml kloroformban oldunk és hozzá-

adunk 2,0 g szulfurilkloridot. Az elegyet 1 órán át forraljuk, bepároljuk, majd a maradékot kloroform-etanol (1:1) elegyből kristályosítjuk. 8-klór-7-metoxi-izoflavont (FL 501) kapunk. Kitermelés 22,5 g, o.p. 181-182 °C.

Hasonló módon állítjuk elő a 7-etoxi-izoflavonból a 7-etoxi-8-klór-izoflavont (o.p. 144-145 °C), a 7-(2-propiloxi)-izoflavonból a 8-klór-7-(2-propiloxi)-izoflavont (o.p. 167-169 °C) és a 2-metil-7-metoxi-izoflavonból a 8-klór-2-metil-7-metoxi-izoflavont (FL 517) (o.p. 176-178 °C).

13.

2,0 g 7-(karbetozi-metoxi)-izoflavont 10 ml dietilaminoetanolban oldunk, hozzáadunk 2,0 g káliumkarbonátot és az elegyet kevertetve 5 órán át forraljuk, majd jég és 2%-os sósav elegyébe öntjük. A terméket leszivatjuk és metanol-aceton elegyből átkristályosítjuk. 7-(N,N-dietilaminoetoxi-karbonil-metoxi)-izoflavont (FL 105) kapunk. Kitermelés 1,5 g, o.p. 227-228 °C.

Hasonló módon állítjuk elő a 7-(karbetozi-metoxi)-2-metil-izoflavonból a 7-(N,N-dietilaminoetoxi-karbonil-metoxi)-2-metil-izoflavont (FL 104) o.p. 190-192 °C.

14.

16,0 g 8-klórmetil-7-metoxi-izoflavont és 11,4 g vízmentes nátriumacetátot 80 ml ecetsavanhidridben forralunk 4 órán át. A reakcióelegyet vizreöntjük, a kivált terméket leszűrjük és ecetsavból átkristályosítjuk. 8-acetoximetil-7-metoxi-izoflavont

- 18 -

(FL 509) kapunk. Kitermelés 11,7 g, o.p. 195-197 °C.

Hasonló módon állítjuk elő a 8-klórmetil-7-(-2-propiloxi)-izoflavonból a 8-acetoximetil-7-(2-propiloxi)-izoflavont (FL 521), o.p. 107-109 °C.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az I általános képletű vegyületek és sóik előállítására

- ahol a képletben

R^1 jelentése, ha $n = 0$, R^5 és R^6 együttesen oxo-csoportot jelent és a szaggatott vonal kettős kötést jelöl, alkilkarbonil-, karboxi-, szulfonsav-, hidrox-, fenoxi-, piperidino-, morfolino- vagy piridino-csoporttal vagy $(C_{1-4} \text{ alkil})_2 N-(CH_2)_m OCO(CH_2)_p-$ tal vagy $(C_{1-4} \text{ alkil})_2 N-(CH_2)_m CO-(CH_2)_p-$ csoporttal helyettesített C_{1-18} szénatomos alkil-csoport, 3-6 szénatomos cikloalkil- vagy cikloalkenil-csoport, vagy

R^1 jelentése, ha $n = 1$, R^5 és R^6 együttesen oxo-csoportot jelent és a szaggatott vonal kettős kötést jelöl, adott esetben alkilkarbonil-, alkoxikarbonil-, karboxi-, szulfonsav-, hidrox-, fenoxi-, piperidino-, morfolino- vagy piridino-csoporttal vagy $(C_{1-14} \text{ alkil})_2 N-(CH_2)_m CO(CH_2)_p-$ csoporttal helyettesített C_{1-18} szénatomos alkil-csoport, 3-6 szénatomos cikloalkil- vagy cikloalkenil-csoport vagy 2-6 szénatomos alkenil-csoport, vagy

R^1 jelentése, ha $n = 0$ vagy 1, a szaggatott vonal nem jelöl vegyértékvonalat, R^5 és R^6 együttesen oxocsoportot vagy külön-külön hidrogénatomot jelentenek; adott esetben alkilkarbonil-, alkoxikarbonil-, karboxi-, szulfonsav-, hidrox-, alkoxi-, adott esetben halogénatommal helyettesített fenil-, fenoxi-, piperidino-, morfolino- vagy piridino-csoporttal vagy $(C_{1-14} \text{ alkil})_2-$

$N-(CH_2)_mCO(CH_2)_p$ - csoporttal helyettesített C_{1-18} szénatomos alkil-csoport, 3-6 szénatomos cikloalkil-csoport vagy 2-6 szénatomos alkenil-csoport,

R jelentése C_{1-8} szénatomos alkilcsoport, halogénatom, C_{1-4} alkoxi-metil- ^{C_{2-5} aciloxi-metil-}vagy hidroxil-metil-csoport,

R^4 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-csoport,

R^2 és R^3 jelentése hidrogénatom, vagy 1-6 szénatomos alkoxi-csoport,

R^5 és R^6 együttesen oxo-csoportot vagy külön-külön hidrogénatomot jelent

a szaggatott vonal adott esetben jelenlévő kettős kötést jelöl,

n jelentése 0 vagy 1

m jelentése 1-től 4-ig terjedő egész szám

p jelentése 1-től 4-ig terjedő egész szám.

azzal jellemezve, hogy

1.) az I általános képletű vegyületek szűkebb körét képező

IA általános képletű vegyületek előállítására - ahol R, n,

R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése a tárgyi körben megadott -

(III) általános képletű ketonokat (ahol R, n, R^1 , R^2 és R^3

jelentése az (I) általános képletnél megadott)

a.) ortohangyasavalkilészterrel reagáltatunk bázisos katalizátor jelenlétében, vagy

b.) hidrogénianiddal és/vagy ciánsókkal reagáltatunk halogénhidrogénsav jelenlétében, vagy

- c.) hangyasavalkilészterrel reagáltatunk alkálifém jelenlétében, vagy
- d.) alkil-oxalil-halogeniddel reagáltatunk, majd az így kapott izoflavonésztert kivánt esetben elszappanosítjuk és/vagy dekarboxilezzük, vagy
- e.) szerves karbonsavanhidriddel reagáltatunk, vagy
- f.) N-N,dialkil-savamiddal reagáltatunk foszforklorid jelenlétében, vagy
- g.) (IV) általános képletű 2-hidroxi-izoflavonon-származékokat dehidratálunk, vagy

2.) az I általános képletű vegyületek szűkebb körét képező IB általános képletű vegyületek előállítására - ahol R, n, R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése a tárgyi körben megadott - IA általános képletű vegyületeket - ahol R, n, R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése a tárgyi körben megadott - redukálunk, vagy

3.) az I általános képletű vegyületek szűkebb körét képező IC általános képletű vegyületek előállítására - ahol R, n, R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése a tárgyi körben megadott - IB általános képletű vegyületeket - ahol R, n, R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése a tárgyi körben megadott - katalitikus hidrogénezéssel redukáljuk, és kivánt esetben R^1 csoportot a tárgyi kör értelmezésén belül egy másik R^1 csoporttá átalakítunk vagy az R helyén hidrogénatomot tartalmazó I. képletű vegyületben az R csoportot kialakítjuk és kivánt esetben egy kapott

(I) általánosképletű vegyületet sóvá alakítunk vagy sójából felszabadítunk.

2. Az 1. a.) - f.) szerinti eljárások azzal jellemezve, hogy (III) általános képletű kiindulási anyagként 2-hidroxi-4-alkoxi-fenil-benzil-ketont alkalmazunk.
3. A 2. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy (III) általános képletű kiindulási anyagként 2-hidroxi-4-izopropoxi-fenil-benzil-ketont alkalmazunk.
4. Az 1. a.) szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy bázikus katalizátorként piperidint, morfolint vagy pirrolidint alkalmazunk.
5. Az 1. b.) szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a reakciót aprotikus oldószerben, előnyösen dietiléterben vagy más dialkiléterben végezzük el.
6. Az 5. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a reakciót Lewis-savak, előnyösen cinkklorid jelenlétében hajtjuk végre.
7. Az 1. c.) szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy alkálifémként nátriumot alkalmazunk.

8. Az 1. e.) szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy szerves savanhidridként ecetsavanhidridet, propionsavanhidridet vagy benzoésavanhidridet alkalmazunk.
9. A 8. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a reakciót bázikus katalizátor, előnyösen a savanhidrid savkomponensének alkálifémsója vagy tercier amin jelenlétében hajtjuk végre.
0. Az 1. f.) szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy N,N-dialkil-savamidként dimetilformamidot vagy dimetilacetamidot alkalmazunk.
1. Az 1. g.) szerinti eljárás fogantatosítási módja azzal jellemezve, hogy a dehidratálást savas közegben végezzük el.
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogantatosítási módja azzal jellemezve, hogy az R^1 csoportot az R^1 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek alkilhalogenidekkel, alkilszulfátokkal, alkil-szulfonsav laktonokkal, olefinekkel vagy epoxidokkal történő alkilezése útján visszük be.
3. Az 1. igénypont 2. pontja szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a redukciót katalitikus hidrogénezéssel,

vagy fémhidridek alkalmazásával végezzük.

. Az 1. igénypont 3. pontja szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy katalizátorként nikkelt vagy nemesfémkatalizátort alkalmazunk.

5. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására azzal jellemezve, hogy valamely 1. igénypont szerint előállított I általános képletű vegyületet - ahol $R^1, R, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, n, m, p$ és a szaggatott vonal jelentése az 1. igénypontban megadott - vagy sóját iners nem-toxikus, gyógyászati felhasználásra alkalmas, szilárd vagy folyékony hígító- vagy hordozóanyagokkal és egyéb segédanyagokkal összekeverünk és gyógyászati készítménnyé készítjük ki.

6. Az I általános képletű vegyületek és sóik.

7. Az I általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények.

Handwritten signature

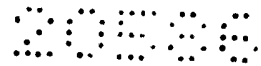
Chinoln Gyógyszer és Vegyszert Termékek Gyára Rt.
64

Handwritten signature

Mármarosiné/CsF

2083/93

IPVÉZÉTELI
PÉLDÁNY



Chinoin Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt. Budapest

93/4
2/1

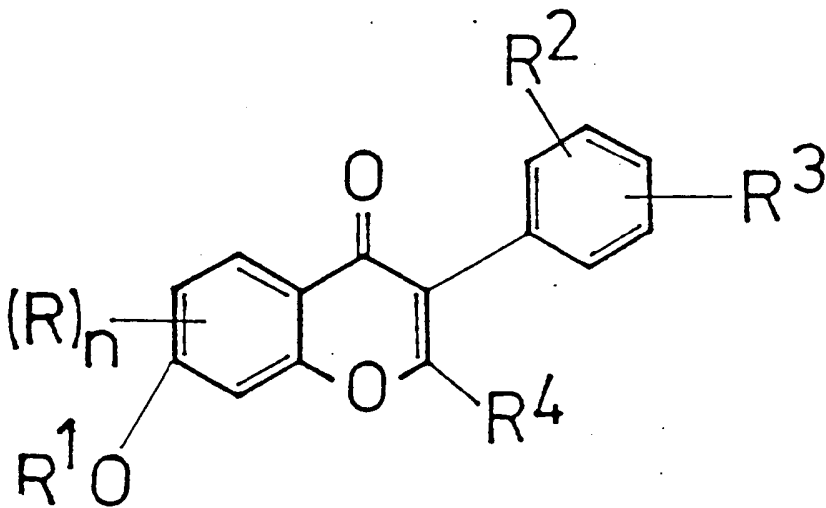
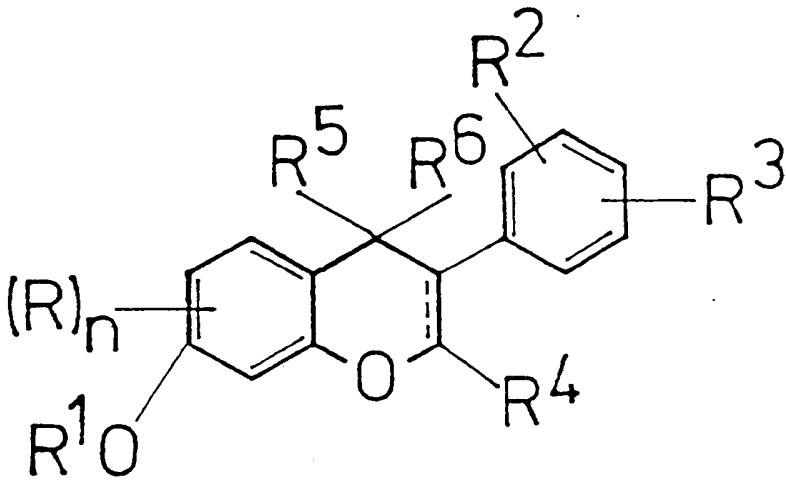
68558

Chinoin Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt.

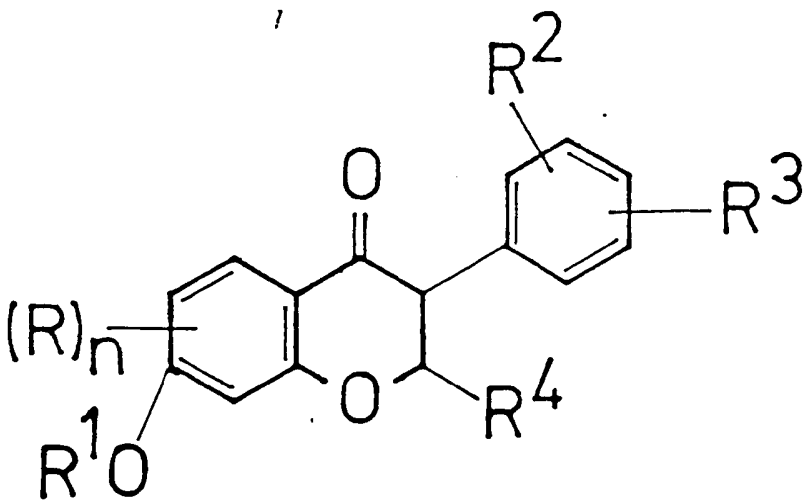
64

leírásosul

1. ✓



IA.



IB.

2083/93

2083/93

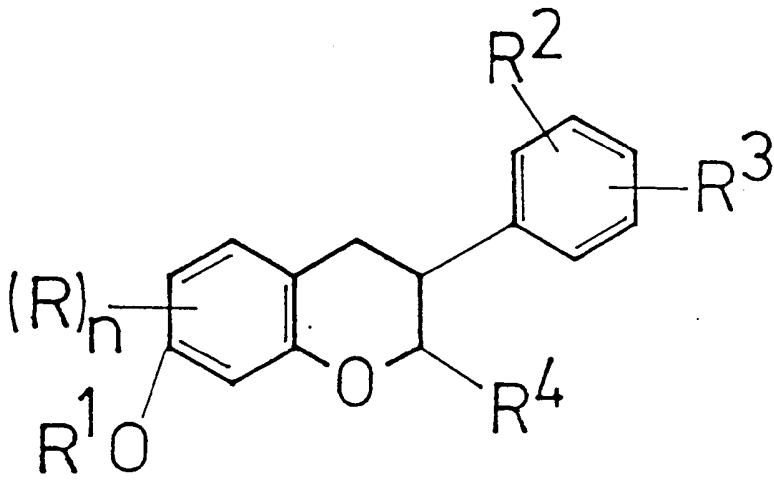
Chinoin Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt. Budapest

93/4
2/2

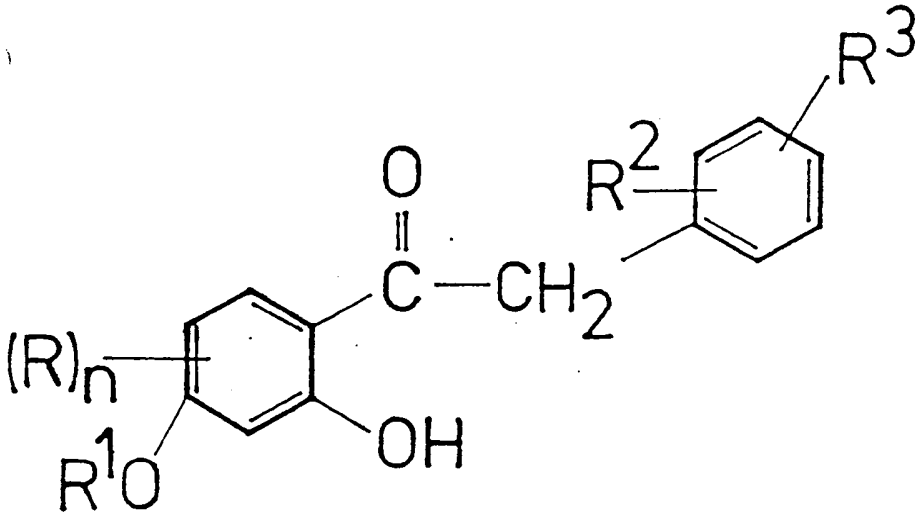
Chinoin Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt.

64

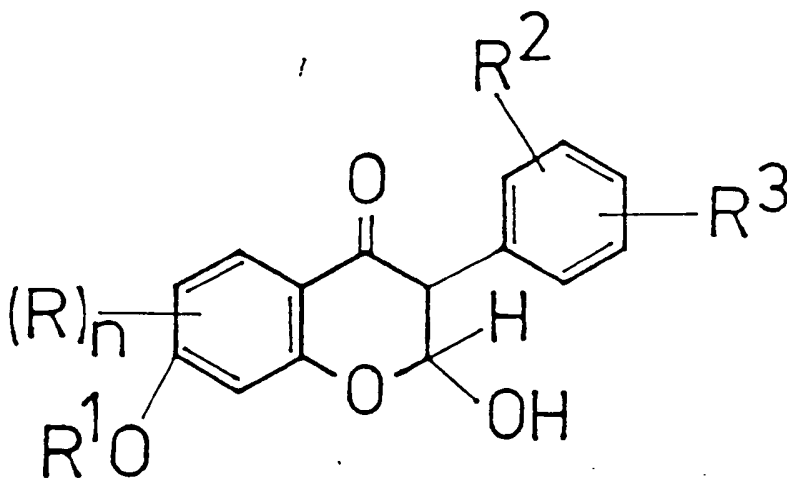
Medve...



IC.



III.



IV.