

(11) *Número de Publicação:* PT 101367 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 7)
C07D311/36 A

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1993.09.15	(73) <i>Titular(es):</i> FABRICA ESPANOLA P. Q. Y FARMACEUTICOS, S.A.(FAES C. MAXIMO AGUIRRE, 14 (VIZCAYA) E-48940 LEIOA-LAMIACO ES
(30) <i>Prioridade:</i> 1992.09.18 ES 9201874	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1994.07.29	(72) <i>Inventor(es):</i> AURELIO ORJALES VENERO ES RAMÓN MOSQUERA PESTANA ES GONZALO CANAL MORI ES
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 08/99 1999.08.06	(74) <i>Mandatário(s):</i> JOÃO MACHADO DE BARROS PRAÇA DUQUE DA TERCEIRA, Nº 24-3º DRT. 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DA 7-ISOPROPOXIISOFLAVONA

(57) *Resumo:*

7-ISOPROPOXIISOFLAVONA



Modalidade e n.º (11)	T D	Data do pedido: (22)	Classificação Internacional (51)
101 367			
Requerente (71): FABRICA ESPAÑOLA DE PRODUCTOS QUIMICOS Y FARMACEUTICOS, S.A. (FAES)			
Inventores (72): AURELIO ORJALES-VENERO GONZALO CANAL-MORI RAMON MOSQUERA-PESTANA			
Reivindicação de prioridade(s) (30)			Figura (para interpretação do resumo)
Data do pedido	Pais de Origem	N.º de pedido	
18-09-1992	ESPAÑA	9201374	
Epigrafe: (54) " PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DA 7-ISOPROPOXIISOFLAVONA "			
Resumo: (máx. 150 palavras) (57) Descreve-se um novo processo para a preparação da 7-isopropoxiiso-flavona, caracterizado porque se faz reagir em condições anidras um cloreto de 2-aciloxi-4-isopropoxibenzoílo, sendo preferido o cloreto de 2-acetoxi-4-isopropoxibenzoílo com uma 1-estirilamina, seguido de hidrólise básica.			

NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBRADAS

R E S U M O

Descreve-se um novo processo para a preparação da 7-isopropoxi-isoflavona, caracterizado porque se faz reagir em condições anidras um cloreto de 2-aciloxi-4-isopropoxibenzoílo, sendo preferido o cloreto de 2-acetoxi-4-isopropóxibenzoílo com uma 1-estirilamina, seguido de hidrólise básica.

D E S C R I C Ã O

" PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DA 7-ISOPROPOXIISOFLAVONA "

O invento diz respeito a um novo processo de preparação da 7-isopropoxiisoflavona.

A 7-isopropoxiisoflavona reduz significativamente a perda de massa óssea (osteólise) e favorece a formação de novo tecido ósseo (osteogénese) através de um mecanismo de acção directo, conforme foi provado nos ensaios farmacológicos e clínicos oportunamente realizados.

Em estudos "in vitro" realizados com ratas descobriu-se que a 7-isopropoxiisoflavona inibe a reabsorção óssea em culturas de tecido ósseo fetal, inclusivamente em condições de estímulo da libertação do cálcio, exercido pela prostaglandina PGE2 e pela hormona paratirodeia.

"In vivo", em ratas com osteoporose induzida por prednisolona, mostrou-se que, depois de um tratamento oral de 12 semanas com 7-isopropoxiisoflavona, é suprimida marcadamente a reabsorção óssea na metáfise onde existe um alto conteúdo de osso trabecular com rápida velocidade de regeneração, e possivelmente inibe a reabsorção óssea na diáfise.

Por outro lado, este composto potencia o efeito de estrogénios endógenos no metabolismo ósseo. Assim, quando se administra juntamente com estrona o estradiol a ratas ovariectomizadas aumenta a actividade uterotrópica dos estrogénios. Em animais intactos, a actividade uterotrópica é possivelmente devida a uma acção sobre o órgão diana do estrogénio aumentando a resposta à hormona.

Na osteopatia experimental em ratas com uma dieta carente de cálcio e vitamina D, a 7-isopropoxiisoflavona tem um efeito positivo sobre a densidade e o peso da estrutura óssea, assim como sobre o conteúdo em cálcio.

Clinicamente este composto revela-se eficaz na prevenção e tratamento da osteoporose postmenopausica e senil. O sintoma característico da enfermidade, dor tanto em repouso como em movimento, diminui de intensidade a partir da primeira semana de terapia devido não a uma acção analgésica directa, mas sim ao seu efeito anti-osteoporósico.

Também se estudou as suas propriedades cardiovasculares e se relatou em pormenor que diminui a duração da dor anginal. Reduz, igualmente, o défice de oxigénio e a depressão no segmento S-T (Drugs Fut 1979, 4, 812).

A 7-isopropoxiisoflavona, administrada por via oral a voluntários sãos, é rapidamente absorvida no tracto digestivo e metabolizada no corpo, sem que se detecte acumulação do dito composto nem dos seus metabolitos (Drugs Fut 1986, 11, 996).

Em patentes anteriores (Ger. Offen 2, 125, 245; Hung. Teljes 6072; etc) descreve-se a síntese da 7-isopropoxiisoflavona por reacção da 2-hidroxi-4-isopropoxifenil benzil cetona com ortoformiato de etilo em presença de morfolina e utilizando N,N-dimetilformamida como dissolvente. Para a obtenção do produto com rendimentos aceitáveis é necessária uma temperatura de reacção elevada, neste caso, refluxo de N,N-dimetilformamida, durante 8 horas e separar o etanol que se forma.

O novo processo de preparação que se descreve é caracterizado por se fazer reagir um cloreto de ácido com uma enamina seguido de hidrólise básica. O cloreto de ácido utilizado como produto de partida é um derivado do cloreto de benzoílo, substituído na posição 4 do anel aromático por um grupo isopropoxi, e na posição 2 por qualquer substituto facilmente hidrolizável em condições básicas para dar lugar a um grupo hidroxilo. No presente invento utilizaram-se, devido à sua fácil obtenção e alta estabilidade, os cloretos de 2-aciloxi-4-isopropoxibenzoílo, preferindo-se o cloreto de 2-acetoxi-4-isopropoxibenzoílo. A enamina de partida obtém-se por sua vez como produto de condensação entre um aldeído, neste caso o fenilacetaldeído, e uma amina secundária cíclica.

A reacção realiza-se inicialmente a baixa temperatura (0-50 C) para reduzir a formação de subprodutos não desejados.

Posteriormente, e a fim de otimizar o rendimento da reacção, aumenta-se a temperatura até 20-700. C, sendo estes valores em todo o caso sensivelmente inferiores aos utilizados nas patentes anteriormente comentadas, e permitem obter a 7-isopropoxiisoflavona com uma elevada pureza.

O processo requer a utilização de um dissolvente anidro (por exemplo clorofórmio anidro) pois a presença de água durante a reacção dá lugar à

hidrólise dos produtos de partida, diminuindo o rendimento final da síntese.

Para a fixação do cloreto de hidrogênio separado durante a reacção emprega-se um aceitador de prótons sob a forma de uma base do tipo trietilamina.

As preparações das substâncias de partida são simples e realizam-se seguindo procedimentos descritos na bibliografia química a partir de produtos adquiríveis comercialmente. Assim, o cloreto de 2-acetoxi-4-isopropoxibenzoílo obtém-se a partir do ácido 2,4-dihidroxibenzoico mediante uma sequência de reacções que inclui, em primeiro lugar, a alquilação com 2-bromopropano do grupo hidroxilo situado na posição 4 do anel aromático, seguida de uma acilação com um cloreto de ácido do hidroxilo na posição 2 e posterior tratamento a refluxo com cloreto de tionilo. As enaminas obtêm-se por condensação em presença de uma base inorgânica ou orgânica, do fenilacetaldéido com uma amina secundária cíclica, como a pirrolidina ou, mais convenientemente, a piperidina.

A preparação de 7-isopropoxiisoflavona pode fazer-se conforme se descreve nos seguintes exemplos que não são limitativos já que são possíveis diversas variações no âmbito do invento.

Exemplo 1

A uma solução de trietilamina (2,1g, 21 mmol) e 1-estirilpiperidina (3,7g, 20 mmol) em clorofórmio seco (12 ml), junta-se gota a gota e com agitação mecânica, cloreto de 2-acetoxi-4-isopropoxibenzoílo (5,1g, 20 mmol) dissolvido em clorofórmio seco (10 ml). Durante a adição, a temperatura da mistura de reacção matém-se entre 0 e 50 C. Em seguida agita-se durante 6 horas mantendo a temperatura, deixa-se toda a noite à temperatura ambiente e concentra-se a pressão reduzida. O resíduo reflui-se durante 3 horas com piridina (30 ml), água (6 ml) e piperidina (3 ml) e concentra-se posteriormente a pressão reduzida até à obtenção de um óleo denso. Este extrai-se com uma solução aquosa de hidróxido de sódio (40 ml) e filtra-se o sólido formado que se lava em primeiro lugar, com NaOH aquoso (2x15 ml), depois com água (2x15 ml) e seca-se a 500 C. Por este processo obtém-se, uma vez recristalizado o sólido em etanol/água (1:1), 2,9g de 7-isopropoxiisoflavona

(87%).

Exemplo 2

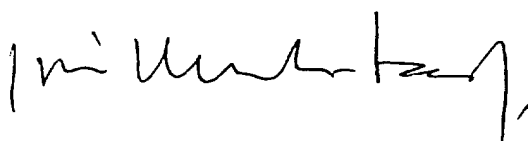
A uma solução de trietilamina (2,1g, 21 mmol) e 1-estirilpiperidina (3,7g, 20 mmol) em clorofórmio seco (12 ml) junta-se, gota a gota e com agitação mecânica, cloreto de 2-propanoiloxi-4-isopropoxibensoílo (5,4g 20 mmol) dissolvido em clorofórmio seco (10 ml). Durante a adição, a temperatura da mistura de reacção mantém-se entre 0 e 50 C. A seguir agita-se durante 3 horas mantendo a temperatura, deixa-se subir a temperatura durante 1 hora e seguidamente aquece-se a 700 C pelo espaço de 2 horas. Seguidamente concentra-se a pressão reduzida e o residuo reflui-se durante 3 horas com piridina (30 ml), água (6 ml) e piperidina (3 ml) e concentra-se posteriormente a pressão reduzida até à obtenção de um óleo denso. Este extrai-se com uma solução aquosa de hidróxido de sódio (40 ml) e filtra-se o sólido formado que se lava, em primeiro lugar, com NaOH aquoso (2x15 ml), depois, com água (2x15 ml) e seca-se a 500 C. Por este processo obtem-se, uma vez recristalizado o sólido em etanol/água (1:1), 2,6g de 7-isopropoxiisoflavona (62%).

REIVINDICAÇÃO

1- Processo para a preparação da 7-isopropoxiisoflavona caracterizado porque se faz reagir em condições anidras um cloreto de 2-aciloxi-4-isopropoxibenzoílo, sendo preferido o cloreto de 2-acetoxi-4-isopropoxibenzoílo, com uma enamina derivada do fenilacetaldeído e de piperidina ou pirrolidina, na presença de uma base de tipo trietilamina, seguido de hidrólise básica.

Lisboa, 15 de Setembro de 1993.

O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL



JOÃO MACHADO DE BARROS
ADVOGADO

AGENTE OFICIAL DA
PROPRIEDADE INDUSTRIAL

RUA DO CARMO, 51-7.º A
TELEF. 326661 — 1200 LISBOA

R E S U M O

Descreve-se um novo processo para a preparação da 7-isopropoxi-isoflavona, caracterizado porque se faz reagir em condições anidras um cloreto de 2-aciloxi-4-isopropoxibenzoílo, sendo preferido o cloreto de 2-acetoxi-4-isopropóxibenzoílo com uma 1-estirilamina, seguido de hidrólise básica.

FIG. 1

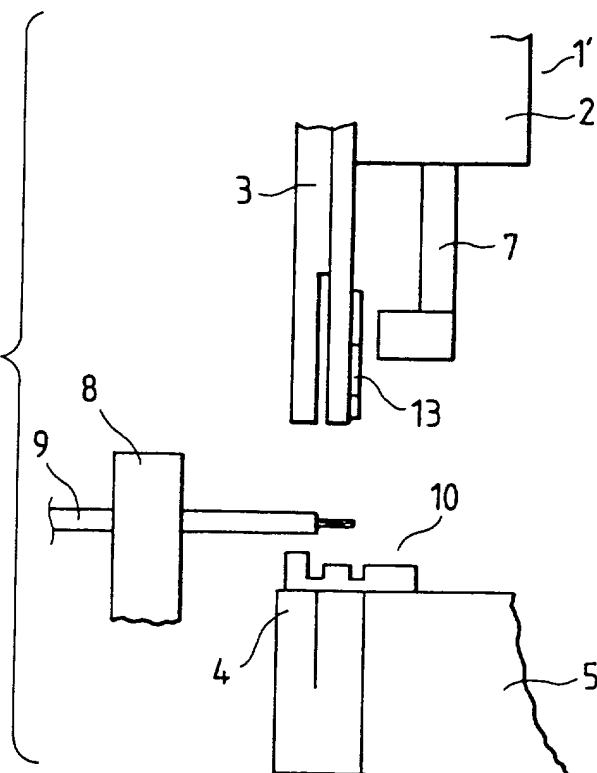
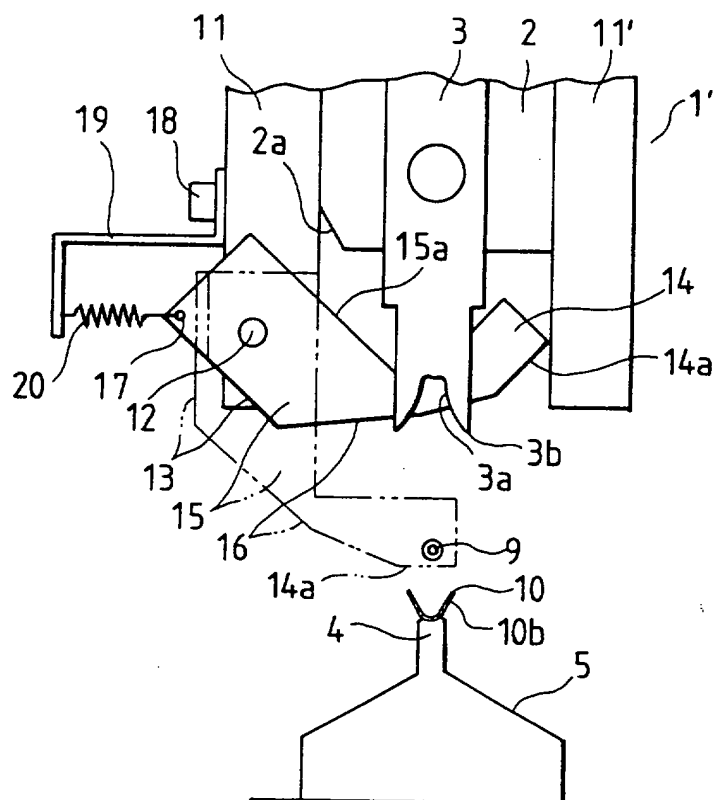


FIG. 2



119

FIG. 3(a)

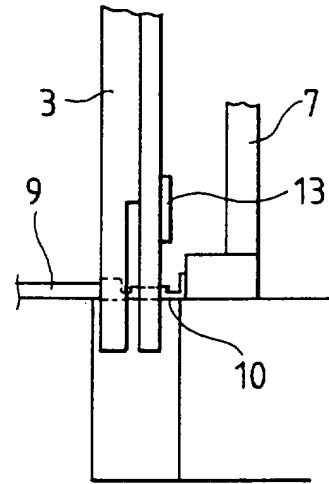
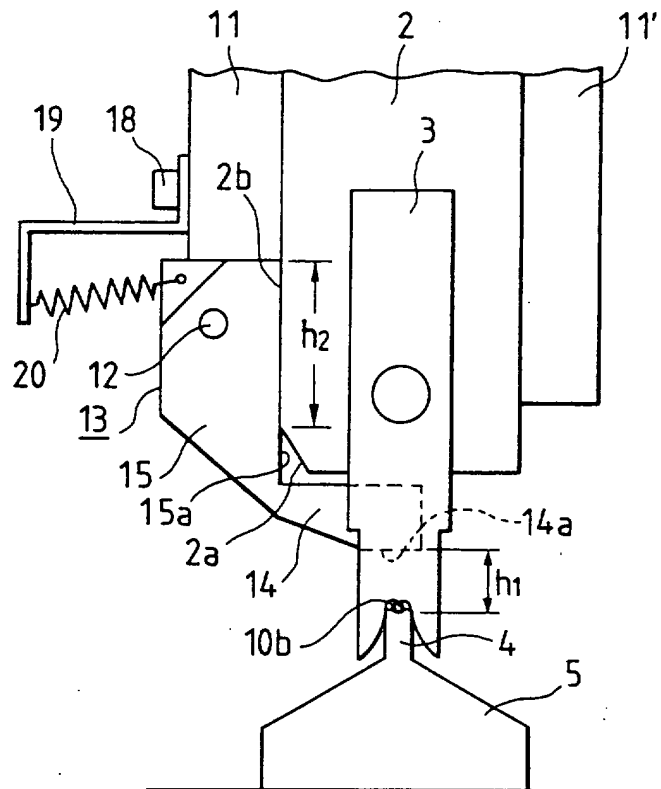


FIG. 3(b)



17

FIG. 4(a)

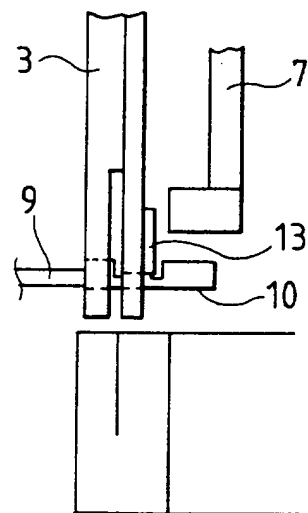
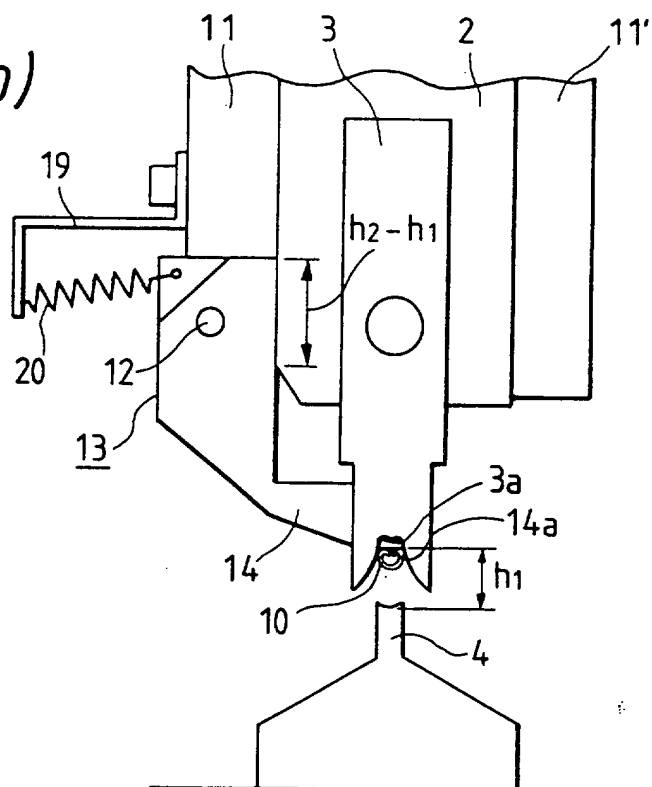
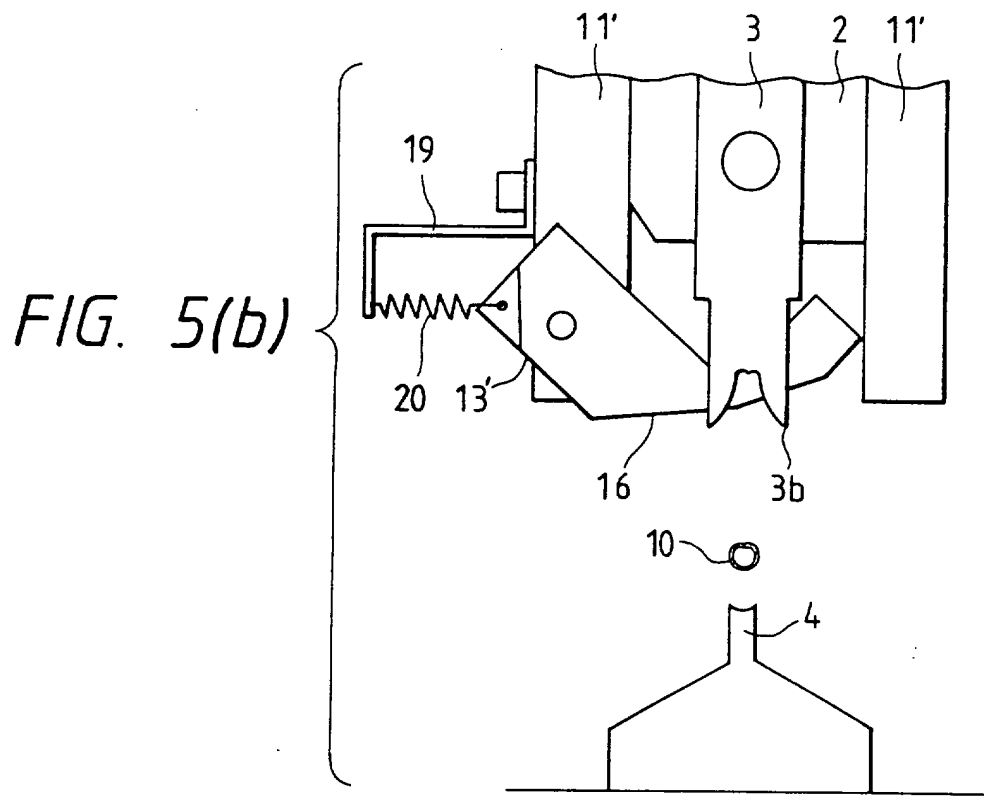
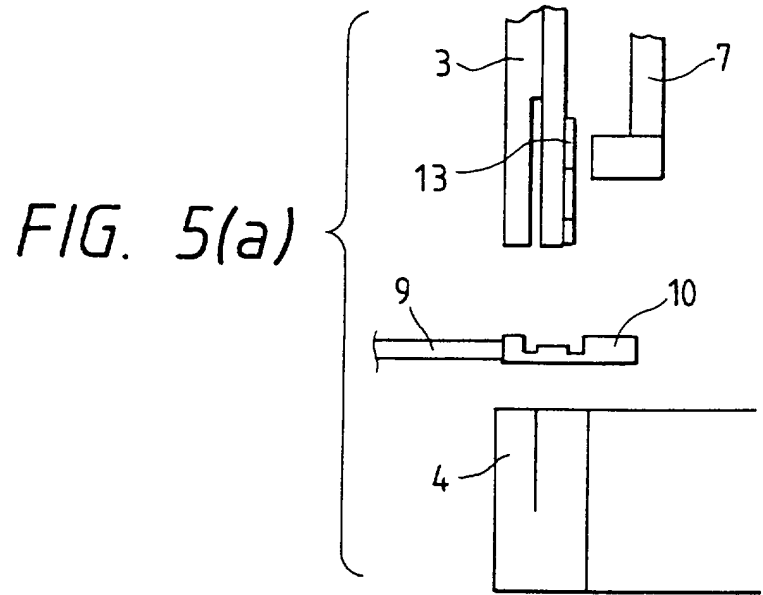


FIG. 4(b)



Handwritten mark resembling the number 7.



17

FIG. 6

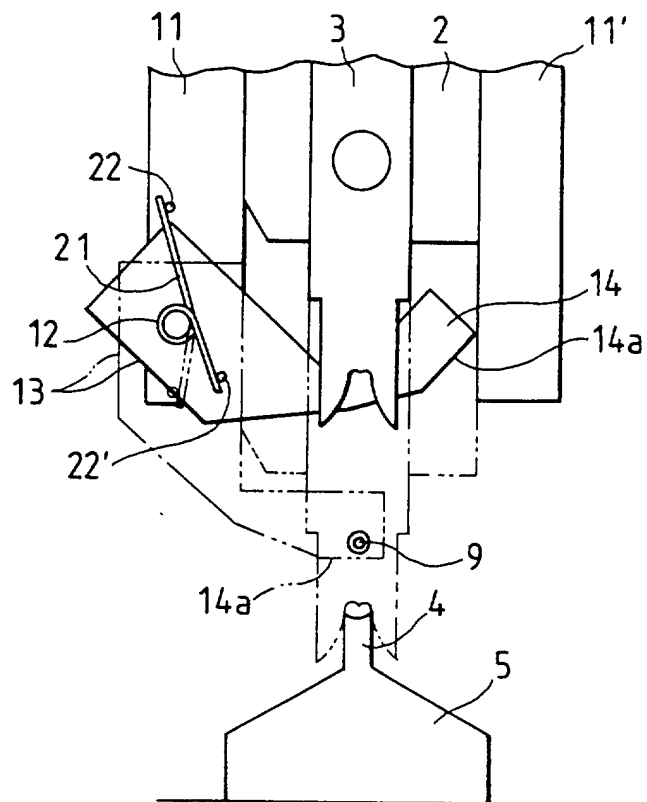
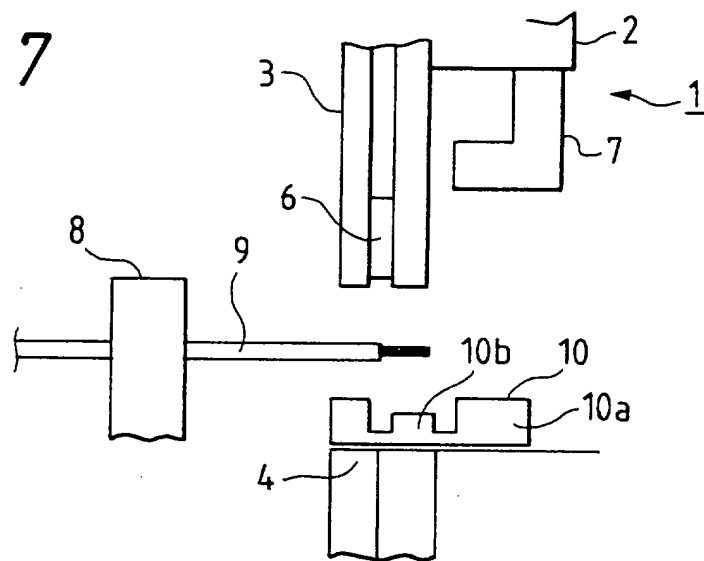


FIG. 7



47

FIG. 8

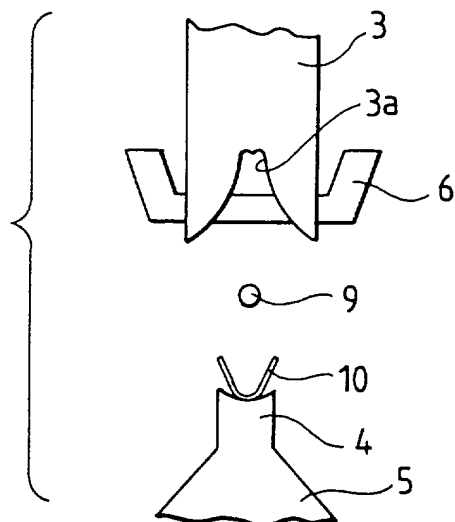


FIG. 9(a)

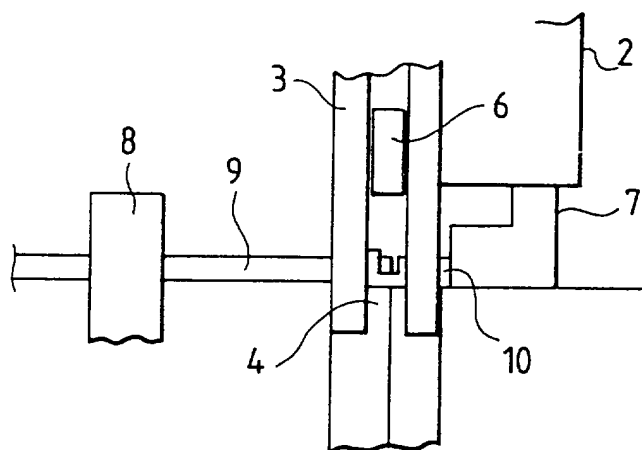
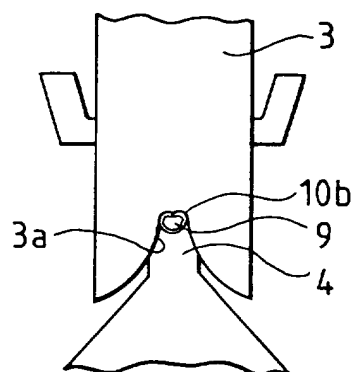


FIG. 9(b)



17

FIG. 10(a)

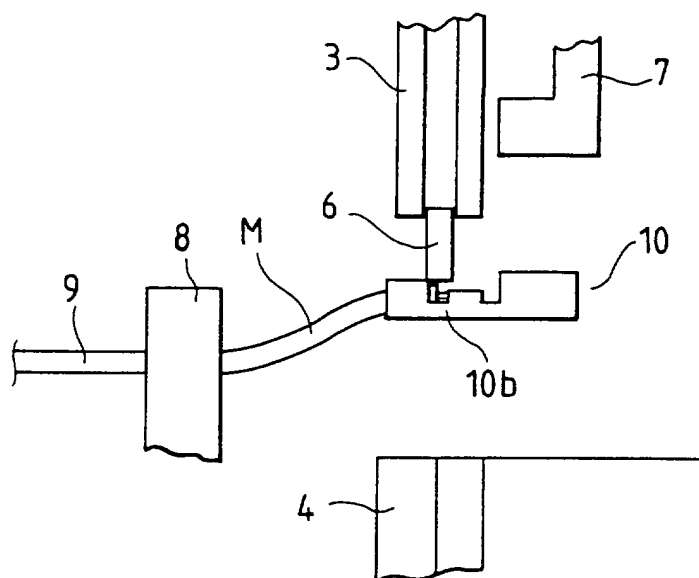
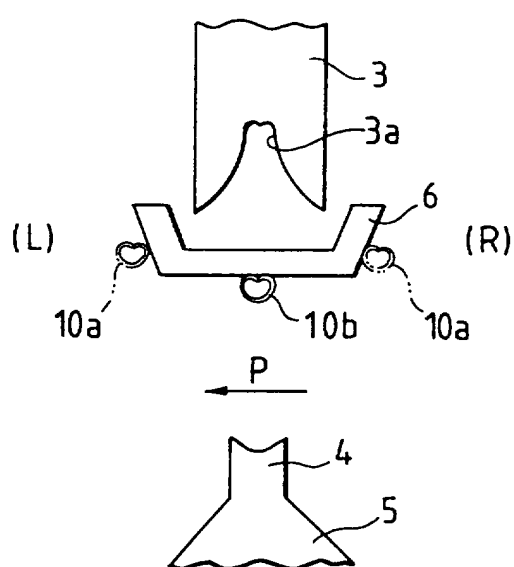


FIG. 10(b)



17

FIG. 11

