

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

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

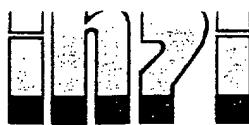
**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

<b>(22) Data de depósito:</b> 1993.09.15	<b>(73) Titular(es):</b> FABRICA ESPANOLA P. Q. Y FARMACEUTICOS, S.A.(FAES C MAXIMO AGUIRRE, 14 (VIZCAYA) E-48940 LEIOA-LAMIACO ES
<b>(30) Prioridade:</b> 1992.09.18 ES 9201874	
<b>(43) Data de publicação do pedido:</b> 1994.07.29	<b>(72) Inventor(es):</b> AURELIO ORJALES VENERO RAMÓN MOSQUERA PESTANA GONZALO CANAL MORI ES ES ES
<b>(45) Data e BPI da concessão:</b> 08/99 1999.08.06	<b>(74) Mandatário(s):</b> JOÃO MACHADO DE BARROS PRAÇA DUQUE DA TERCEIRA, N <sup>o</sup> 24-3 <sup>o</sup> DRT. 1200 LISBOA PT

**(54) Epígrafe:** PR0CESSO PARA A PREPARAÇÃO DA 7-ISOPROPOXIIISOFLAVONA

**(57) Resumo:**

7-ISOPROPOXIIISOFLAVONA



## DIRECÇÃO DE SERVIÇOS DE PATENTES

CAMPO DAS CEBOLAS, 1100 LISBOA  
TEL.: 888 51 51 / 2 / 3 TELEX: 18356 INPI  
TELEFAX: 87 53 08

## FOLHA DO RESUMO

Modalidade e n.º (11)	T D	Data do pedido: (22)	Classificação Internacional (51)
101 367			
Requerente (71): <b>FABRICA ESPAÑOLA DE PRODUCTOS QUIMICOS Y FARMACEUTICOS, S.A. (FAES)</b>			
Inventores (72): <b>AURELIO ORJALES-VENERO GONZALO CANAL-MORI RAMON MOSQUERA-PESTANA</b>			
Reivindicação de prioridade(s) (30)			Figura (para interpretação do resumo)
Data do pedido	País de Origem	N.º de pedido	
18-09-1992	ESPAÑA	9201374	
Epígrafe: (54) " PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DA 7-ISOPROPXIISOFLAVONA "			
Resumo: (máx. 150 palavras) (57)			
<p>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.</p>			

NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBREADAS

## 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-isopropoxibenzoílo com uma 1-estirilamina, seguido de hidrólise básica.

DESCRIÇÃO**" 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 (osteogénesis) através de um mecanismo de acção directa, 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 liberação do cálcio, exercido pela prostaglandina PGE2 e pela hormona paratiroideia.

"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 estrogéneos endógenos no metabolismo ósseo. Assim, quando se administra juntamente com estrona o estradiol a ratas ovariectomizadas aumenta a actividade uterotrópica dos estrogéneos. Em animais intactos, a actividade uterotrópica é possivelmente devida a uma acção sobre o órgão diana do estrogéneo 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-osteoporótico.

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 saos, 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 hidroxílo. 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 (0-5º C) para reduzir a formação de subprodutos não desejados.

Posteriormente, e a fim de optimizar o rendimento da reacção, aumenta-se a temperatura até 20-70º 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 hidrogénio separado durante a reacção emprega-se um aceitador de protões 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 obtém-se por condensação em presença de uma base inorgânica ou orgânica, do fenilacetaldeído 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 mantém-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 extraí-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 50°C. Por este processo obtém-se, uma vez recristalizado o sólido em etanol/água (1:1), 2,9g de 7-isopropoxiisoflavona

(87%).

### Exemplo 2

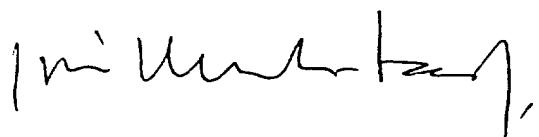
A uma solução de trietilamina (2,1g, 21 mmol) e 1-estirilpiridina (3,7g, 20 mmol) em clorofórmio seco (12 ml) junta-se, gota a gota e com agitação mecânica, cloreto de 2-propanoiloxi-4-isopropoxibenzoílo (5,4g 20 mmol) dissolvido em clorofórmio seco (10 ml). Durante a adição, a temperatura da mistura de reacção mantém-se entre 0 e 5º C. A seguir agita-se durante 3 horas mantendo a temperatura, deixa-se subir a temperatura durante 1 hora e seguidamente aquece-se a 70º C pelo espaço de 2 horas. Seguidamente concentra-se a pressão reduzida e o resíduo refluui-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 extraí-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 50º C. Por este processo obtem-se, uma vez recristalizado o sólido em etanol/água (1:1), 2,6g de 7-isopropoxiisoflavona (62%).

R E I V I N D I C A Ç Ã O

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-isopropoxibenzoílo com uma 1-estirilamina, seguido de hidrólise básica.

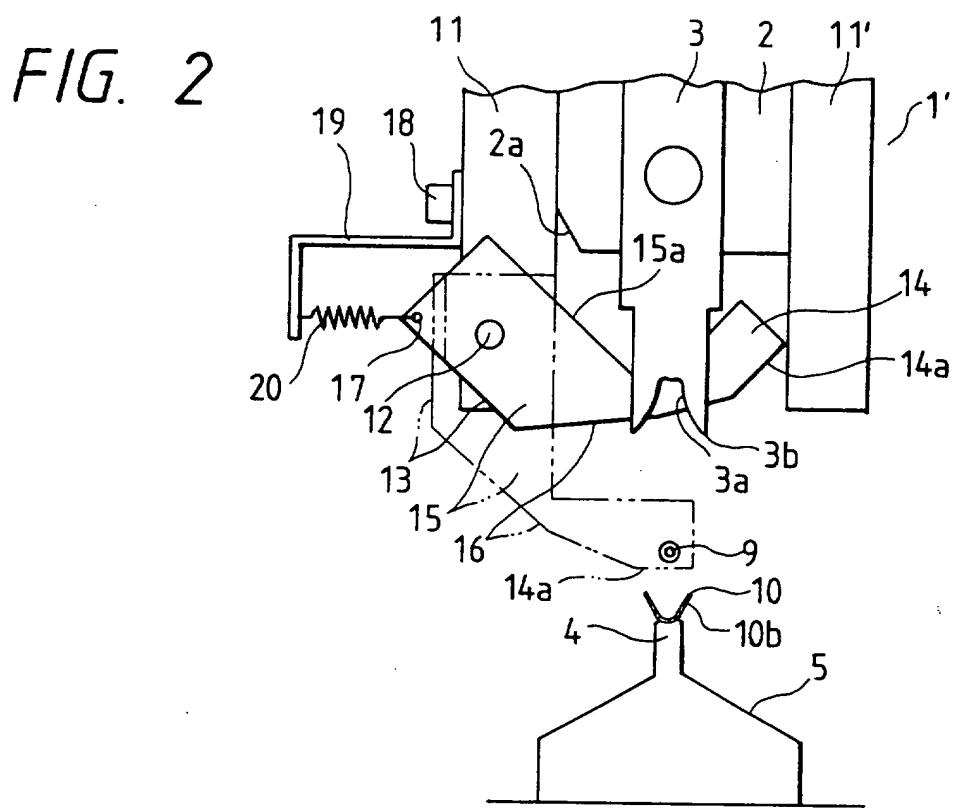
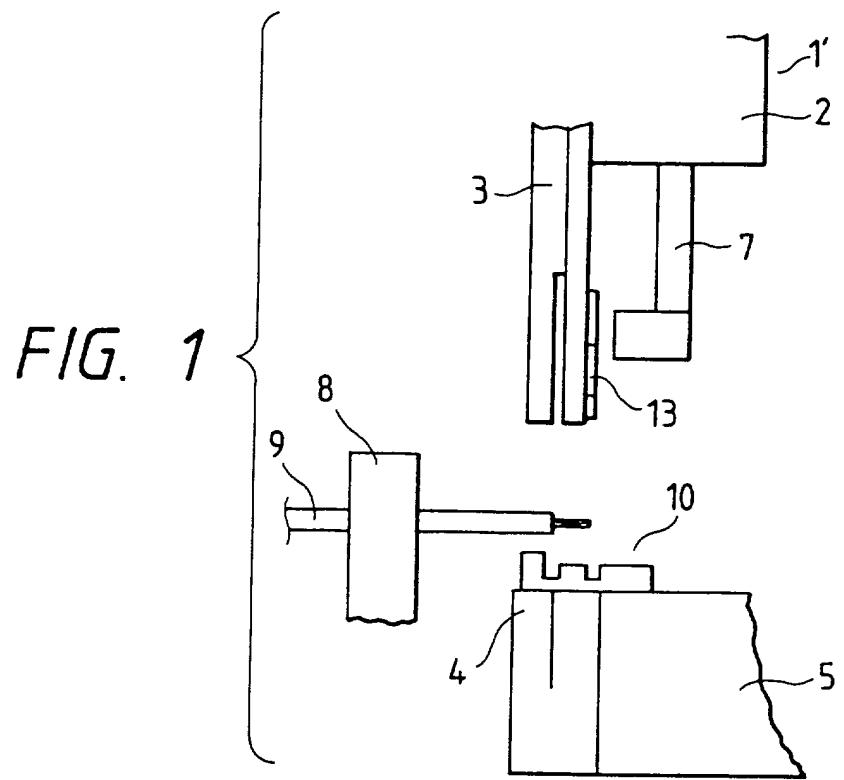


FIG. 3(a)

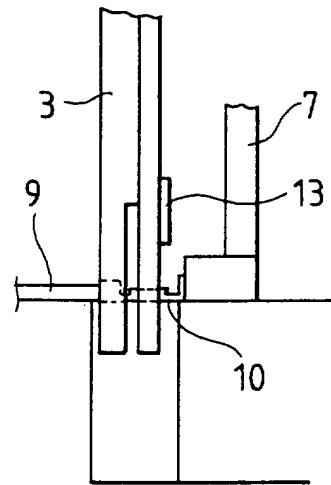
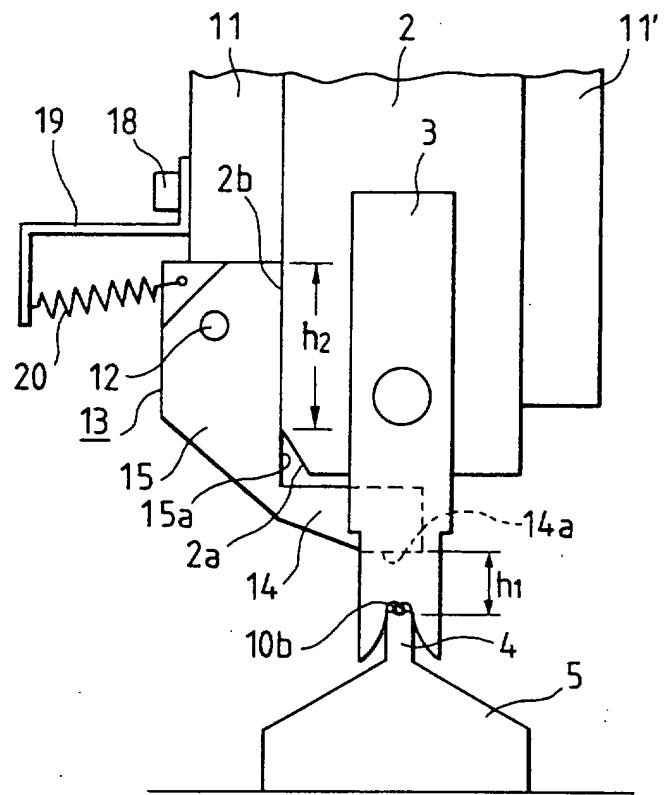


FIG. 3(b)



47

FIG. 4(a)

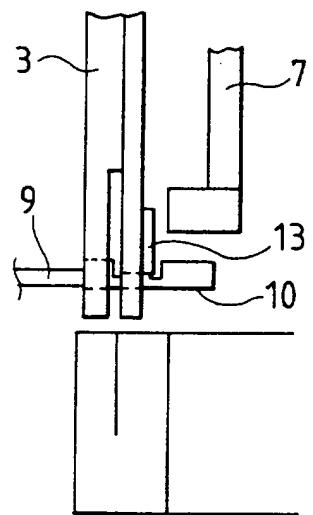
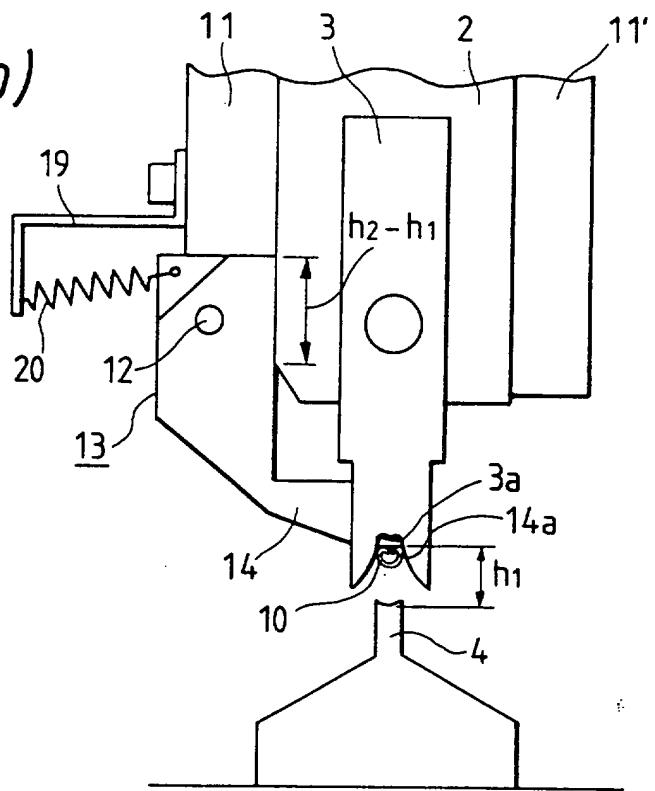


FIG. 4(b)



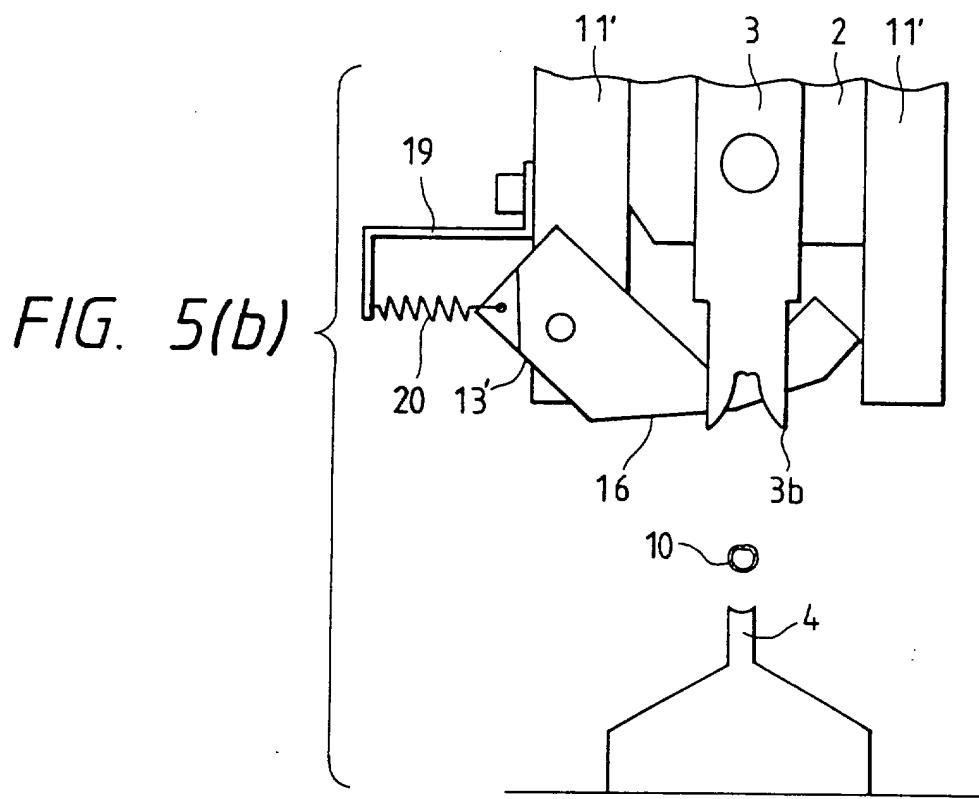
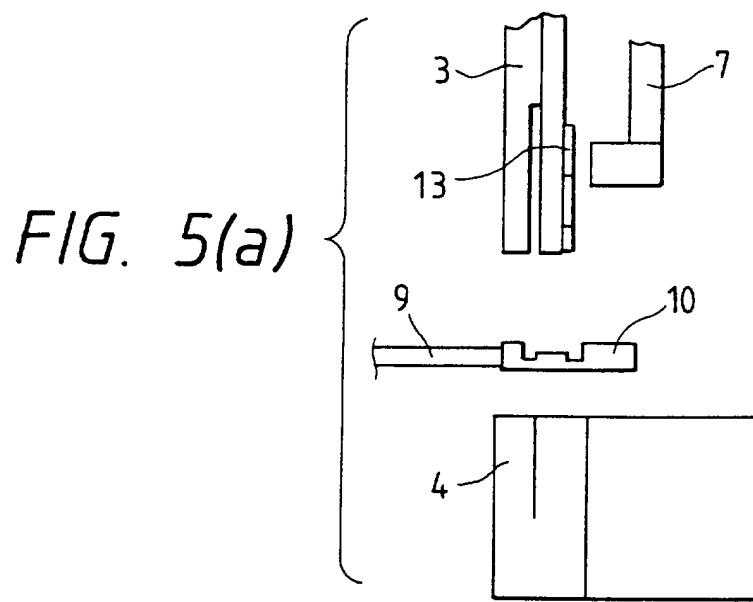


FIG. 6

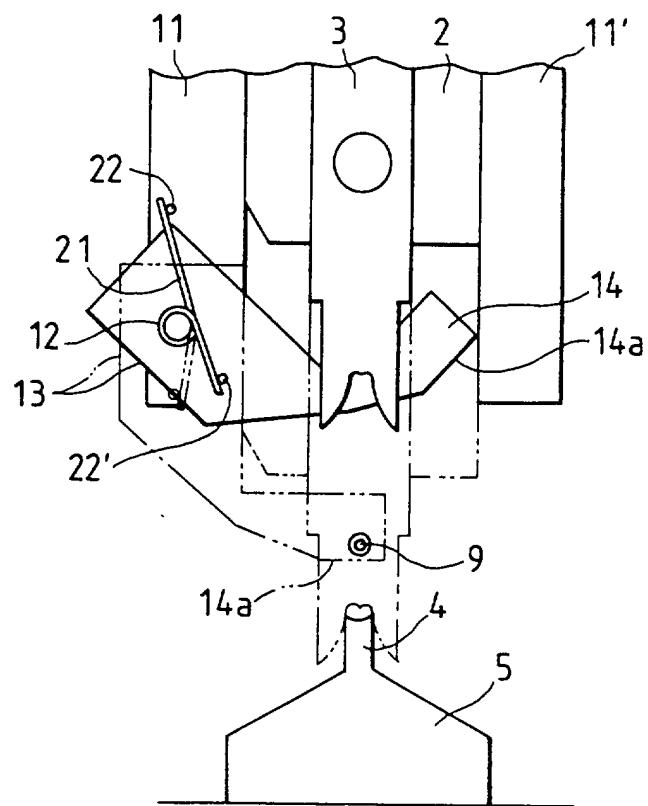
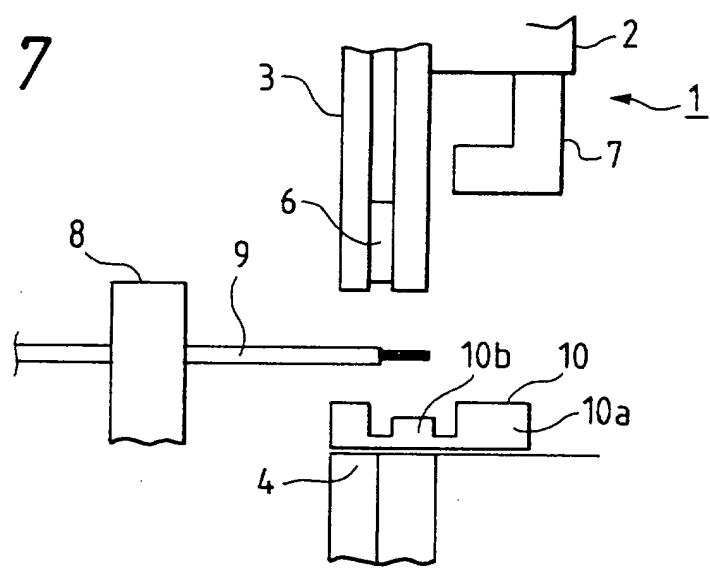
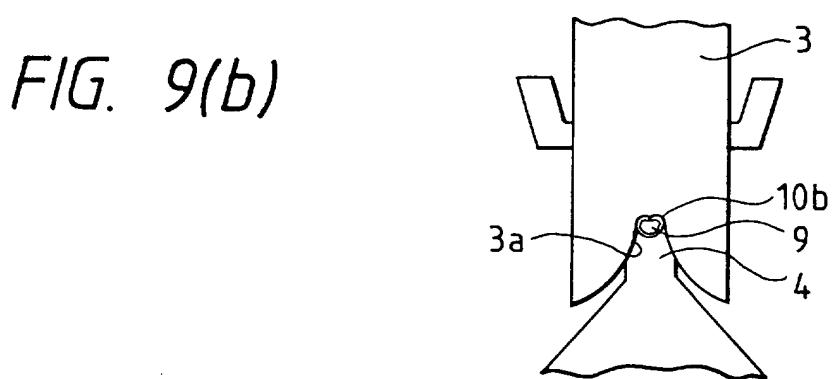
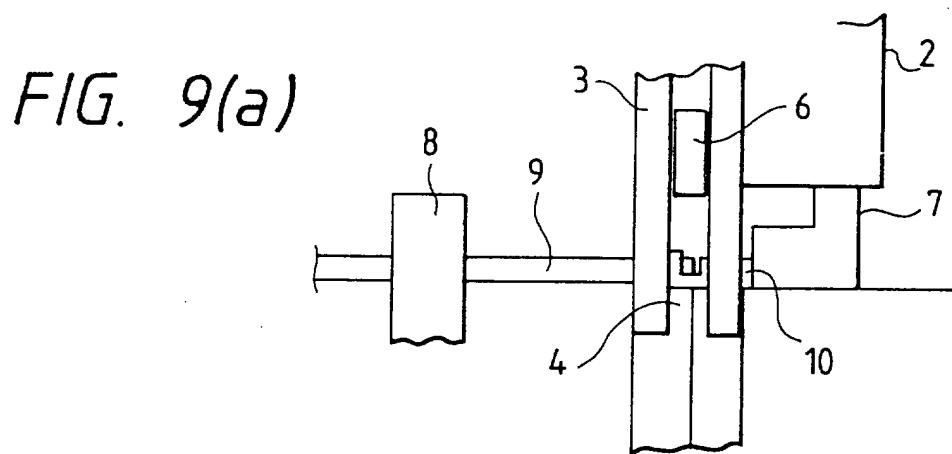
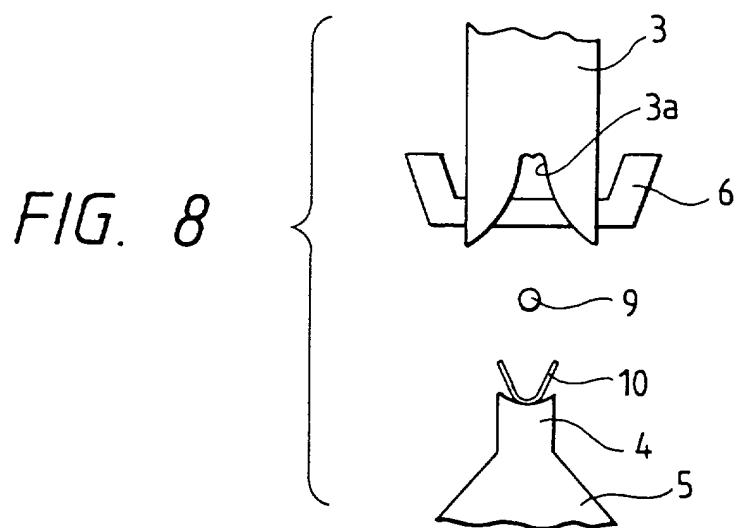


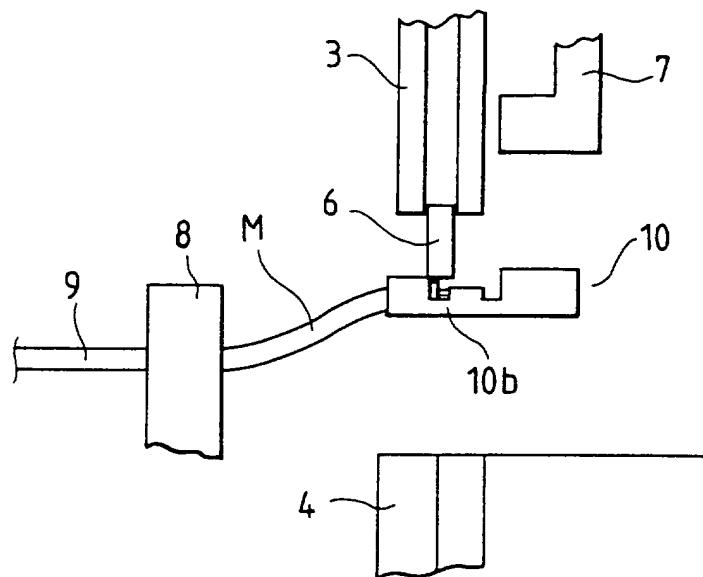
FIG. 7



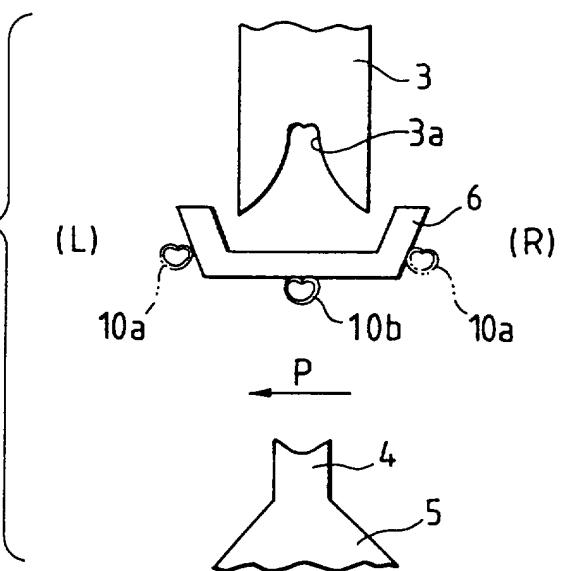
47



47  
*FIG. 10(a)*



*FIG. 10(b)*



47

FIG. 11

