



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102014010331-7 A2

(22) Data do Depósito: 29/04/2014

(43) Data da Publicação: 07/11/2017



(54) Título: PROCESSO PARA A SÍNTESE DE AMINAFTONA

(51) Int. Cl.: C07C 227/18; C07C 227/16; C07C 229/60; C07D 303/32

(52) CPC: C07C 227/18, C07C 227/16, C07C 229/60, C07C 2602/10, C07D 303/32

(30) Prioridade Unionista: 30/04/2013 IT MI 2013 A 000703

(73) Titular(es): LABORATORI BALDACCI SPA

(72) Inventor(es): MASSIMO BALDACCI;
MARINELLA ROBERTI

(74) Procurador(es): LUIZ LEONARDOS & CIA
- PROPRIEDADE INTELECTUAL

(57) Resumo: "PROCESSO PARA A SÍNTESE DE AMINAFTONA" A presente invenção diz respeito a um novo processo para a síntese de aminaftona, que faz uso de solventes e reagentes não-tóxicos sob condições de reação e temperatura brandas.

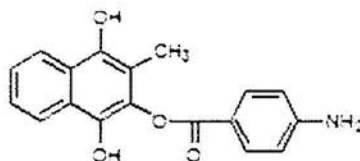
“PROCESSO PARA A SÍNTESE DE AMINAFTONA”

DESCRIÇÃO

[0001] A presente invenção diz respeito a um novo processo para a síntese de aminaftona, que adota solventes e reagentes não-tóxicos sob condições de reação e temperatura brandas.

FUNDAMENTOS DA TÉCNICA

[0002] A fragilidade capilar é um problema muito comum, em particular entre a população feminina. A ingestão de medicamentos anticoagulantes, infecções, deficiência de certas vitaminas, e a hereditariedade podem resultar em resistência capilar diminuída. O uso terapêutico de aminaftona (Figura 1) como medicamento vasoprotetor é conhecido há muitos anos.



[0003] Figura 1 – Fórmula de Aminaftona (2-hidróxi-3-metil-4-naftoidroquinona-2-p-aminobenzoato)

[0004] Estudos publicados em literatura científica mostram sua eficácia como um modulador/normalizador de vaso capilar em condições patológicas particulares (vide referências 1, 2 e 3).

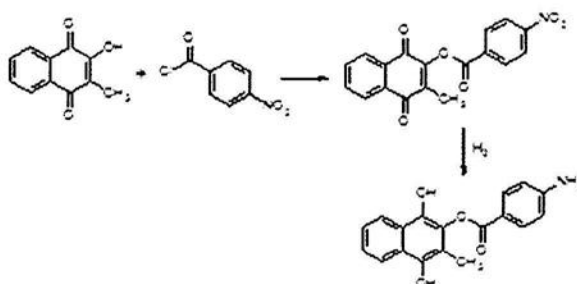
[0005] Estudos mais recentes revelaram que aminaftona também é eficaz contra doenças relacionadas a uma perda endotelial de microcirculação arteriovenosa. A aminaftona, de fato, inibe a síntese de substâncias endógenas responsáveis pela perda endotelial, tais como selectina-E, e endotelina-1, desse modo destacando seu papel essencial na prevenção e tratamento de várias doenças inflamatórias da microcirculação (vide referências 4 e 5).

[0006] Além disso, com respeito à hipertensão pulmonar experimentalmente

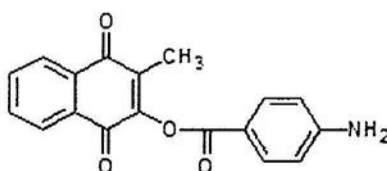
induzida em ratos pela administração de monocrotalina, a eficácia de aminaftona foi destacada com relação a vários parâmetros investigados, tais como a redução da concentração de endotelina no plasma e da hipertrofia na parte direita do coração e a redução de espessura das artérias pulmonares (vide referência 6).

[0007] A síntese de aminaftona foi primeiro descrita na US 3639432. As duas últimas etapas da síntese de multietapas provê primeiramente a formação de uma ligação éster entre 2-hidróxi-3-metil-1,4-naftoidroquinona e um haleto de p-nitrobenzoíla em benzeno e, subsequentemente, a hidrogenação catalítica em dioxano sob pressão para obter-se o produto final. Esta preparação é mostrada no Esquema 1 abaixo.

[0008] Esquema 1



[0009] O uso de solventes tóxicos e condições drásticas tornam este método de preparação pobremente adequado para uma escala industrial. Além disso, a aminaftona obtida através deste processo tem um grau de pureza que é inadequado para uso como um medicamento. De fato, uma impureza rapidamente se forma ao lado da aminaftona, que corresponde a um produto de superoxidação com a seguinte fórmula.



[0010] Atualmente, um novo método para a síntese de aminaftona foi descrito no

pedido de Patente Europeu EP2390246A1.

[0011] O pedido de patente Europeu acima descreve que é possível obter a aminaftona com alta pureza pela reação de 2-hidróxi-3-metil-1,4-naftoidroquinona e cloreto de p-nitrobenzoíla em tolueno, e subsequente hidrogenação catalítica em dioxolano sob pressão reduzida, na presença de um catalisador de metal.

[0012] Esta síntese, apesar de ser mais vantajosa do que a da US 3639432, continua a fazer uso de substâncias tóxicas, tais como piridina; traços de paládio sobre carbono podem também estar presentes nas bateladas de produção, assim evitando seu uso no campo farmacêutico.

[0013] Portanto, há ainda a necessidade de se desenvolver um novo processo para a síntese de aminaftona, que não faça uso de substâncias tóxicas e torne possível obter-se um produto final com um alto grau de pureza, sem ter que se recorrer a numerosas etapas de purificação.

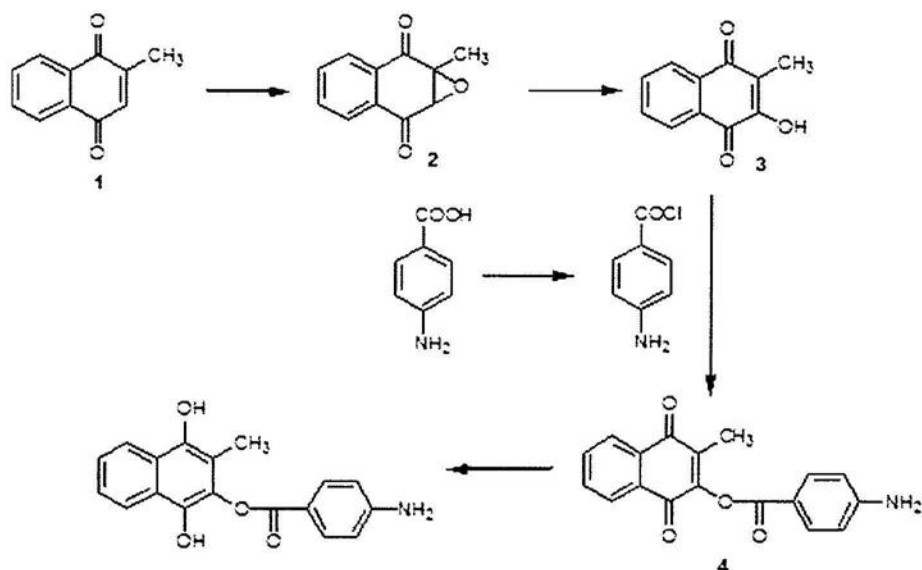
DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

[0014] Com a presente invenção, um processo para a síntese de aminaftona foi desenvolvido, adequado para produção em uma escala industrial que provê o produto desejado com elevada pureza, sem o uso de solventes ou reagentes tóxicos.

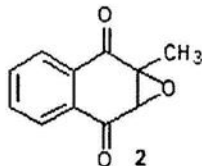
[0015] Todas as operações do processo da presente invenção são adequadas para produção em uma escala comercial e são realizadas em condições de reação e temperatura brandas.

[0016] De acordo com a presente invenção, “elevada pureza” significa uma pureza mais elevada do que 95 % em peso.

[0017] A presente invenção diz respeito à preparação de aminaftona de acordo com o Esquema 2 abaixo.

[0018] Esquema 2

[0019] De acordo com a presente invenção, menadiona 1, que é comercialmente disponível, é submetida a uma reação de epoxidação usando um peróxido para prover o epóxido 2 correspondente.



[0020] Preferivelmente, dito peróxido é peróxido de hidrogênio ou um ácido peroxicarboxílico selecionado de ácido meta-cloroperoxibenzoico e ácido peroxiacético e, mais preferivelmente, é peróxido de hidrogênio.

[0021] De acordo com um aspecto da presente invenção, a relação molar entre dito peróxido e a menadiona 1 é entre 5:1 e 0,5:1, preferivelmente, entre 2:1 e 1:1 e, mais preferivelmente, cerca de 1,5:1.

[0022] De acordo com a presente invenção, a reação de epoxidação é preferivelmente realizada na presença de uma base, mais preferivelmente, uma base inorgânica selecionada de hidróxidos de metal alcalino, tais como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonatos de metal alcalino, tais como carbonato de

sódio, e carbonato de potássio.

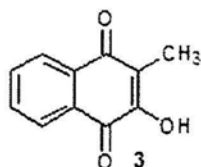
[0023] Uma base particularmente preferida, de acordo com a presente invenção, é o hidróxido de sódio 2M.

[0024] Preferivelmente, dita base é adicionada à mistura de reação em uma relação molar entre 0,2:1 e 1,7:1, mais preferivelmente, entre 0,3:1 e 1:1, mesmo mais preferivelmente, é cerca de 0,5:1, com respeito à menadiona 1.

[0025] De acordo com a presente invenção, dita reação de epoxidação é conduzida em um solvente polar selecionado de água e alcanóis C_1-C_4 , ou uma mistura destes, preferivelmente, em uma mistura de água e alcanóis C_1-C_4 , mais preferivelmente, em uma mistura de água e metanol, em uma relação de volume entre 1:1 e 1:10, preferivelmente, entre 1:2 e 1:6, mais preferivelmente, cerca de 1:4.

[0026] A mistura de reação é trazida para uma temperatura entre $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ e temperatura ambiente, preferivelmente, entre $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $10\text{ }^{\circ}\text{C}$, mais preferivelmente, em cerca de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, e deixada sob agitação por um tempo entre 10 minutos e 2 horas, preferivelmente, entre 20 minutos e 1 hora, mais preferivelmente, por cerca de 30 minutos.

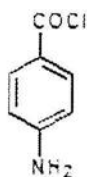
[0027] De acordo com um aspecto da presente invenção, o epóxido 2 é, em seguida, aberto na presença de um ácido forte, preferivelmente, um ácido inorgânico selecionado de ácido clorídrico, ácido sulfúrico, mais preferivelmente, ácido sulfúrico a 96%, para prover a correspondente hidroxinaftoquinona 3.



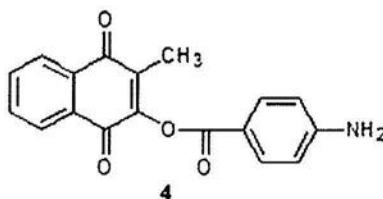
[0028] Preferivelmente, dito ácido é usado em uma relação molar entre 2:1 e 10:1, mais preferivelmente, entre 4:1 e 8:1, mesmo mais preferivelmente, cerca de 6:1, com respeito à hidroxinaftoquinona 3.

[0029] O ácido é adicionado, preferivelmente, em uma temperatura entre 0 °C e 60 °C, mais preferivelmente, em temperatura ambiente, e a mistura de reação é deixada sob agitação por um tempo entre 5 minutos e 30 minutos, preferivelmente, por cerca de 15 minutos.

[0030] De acordo com outro aspecto da presente invenção, a hidroxinaftoquinona 3 é colocada para reagir com o cloreto de 4-aminobenzoila de fórmula



[0031] para prover o composto 4.



[0032] Preferivelmente, a relação molar entre o cloreto de 4-aminobenzoila e hidroxinaftoquinona 3 é entre 0,8:1 e 2:1, mais preferivelmente, entre 1:1 e 1,75:1, mesmo mais preferivelmente, é cerca de 1,55:1.

[0033] De acordo com um aspecto da presente invenção, dita reação ocorre em um solvente orgânico não-polar selecionado de hidrocarbonetos aromáticos, tais como tolueno, solventes clorados, tais como clorofórmio, cloreto de metileno, e solventes de éter, tais como éter dietílico, diisopropil éter, tetraidrofurano, ou uma sua mistura.

[0034] Preferivelmente, dita reação é realizada em um solvente de éter, mais preferivelmente, em tetraidrofurano.

[0035] De acordo com a presente invenção, a esterificação entre a hidroxinaftoquinona 3 e cloreto de 4-aminobenzoila é realizada em uma temperatura

entre -10 °C e a temperatura ambiente, preferivelmente, em cerca de 0 °C.

[0036] Dita condensação é, preferivelmente, realizada na presença de uma base para remover o ácido clorídrico desenvolvido, mais preferivelmente, na presença de uma base orgânica selecionada de trietilamina, N,N,N¹,N¹-tetrametiletilenodiamina (TMEDA), 1,4-diazabicyclo [2,2,2] octano (DABCO), mesmo mais preferivelmente, na presença de trietilamina.

[0037] De acordo com a presente invenção, a relação molar entre dita base e a hidroxinaftoquinona 3 é entre 0,7:1 e 1,5:1, preferivelmente, entre 0,9:1 e 1,3:1 e, mais preferivelmente, cerca de 1,1:1.

[0038] O cloreto de 4-aminobenzoíla pode ser obtido por técnicas conhecidas a uma pessoa hábil na arte. Preferivelmente, é obtido por cloração de ácido 4-aminobenzoico na presença de um agente de cloração selecionado de cloreto de tionila e cloreto de oxalila.

[0039] Um agente de cloração particularmente preferido, de acordo com a presente invenção, é o cloreto de tionila.

[0040] A relação molar de dito agente de cloração e o ácido 4-aminobenzoico é entre 1:1 e 20:1, preferivelmente, entre 5:1 e 15:1, mais preferivelmente, é cerca de 10:1.

[0041] A reação de cloração pode ser realizada na presença ou na ausência de um solvente. É preferivelmente realizada na ausência de um solvente em uma temperatura entre a temperatura ambiente e a temperatura de ebulição do agente de cloração, preferivelmente, entre 50 °C e 60 °C.

[0042] De acordo com outro aspecto da presente invenção, o composto 4 é reagido com um agente de redução em água para fornecer a aminaftona.

[0043] Os agentes de redução adequados, de acordo com a presente invenção,

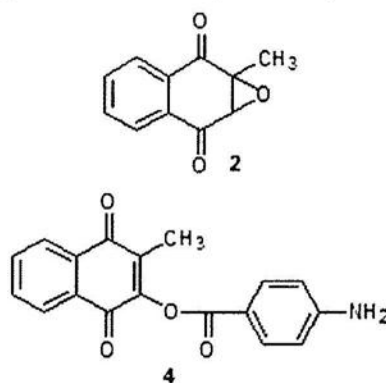
são sulfitos.

[0044] Um agente de redução preferido, de acordo com a presente invenção, é hidrossulfito de sódio.

[0045] De acordo com a presente invenção, a relação molar entre dito agente de redução e o composto 4 é entre 5:1 e 30:1, preferivelmente, entre 10:1 e 20:1 e, mais preferivelmente, é cerca de 17:1.

[0046] Preferivelmente, a reação de redução acima mencionada ocorre em uma temperatura entre a temperatura ambiente e 100 °C, mais preferivelmente, entre 40 °C e 80 °C e, mesmo mais preferivelmente, em cerca de 60 °C.

[0047] Outro aspecto da presente invenção é representado pelos compostos:



[0048] Estes são compostos intermediários obtidos no processo da presente invenção.

[0049] Outro objetivo da presente invenção é, portanto, o uso de pelo menos um destes compostos, isto é, do epóxido 2 e/ou do composto 4, como um intermediário na síntese da aminaftona.

[0050] A aminaftona, obtida de acordo com o processo da presente invenção, tem uma pureza de pelo menos 98 %. Esta elevada pureza a torna particularmente adequada para uso como ingrediente ativo na preparação de um medicamento. Um outro objetivo da presente invenção é a aminaftona, que pode ser obtida por meio do

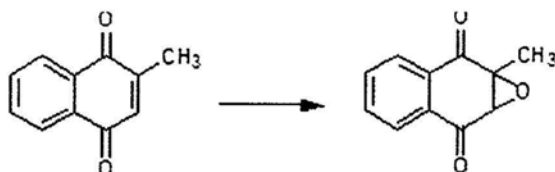
processo da presente invenção.

[0051] O processo da presente invenção, assim, permite a preparação de aminaftona com uma elevada pureza, usando solventes não-tóxicos, condições de reação brandas, tempos de reação reduzidos, e uma maior facilidade de manipulação dos reagentes.

[0052] PARTE EXPERIMENTAL

[0053] Procedimentos de Síntese

[0054] Exemplo 1. Preparação de epóxido de menadiona (2) (1a-metil naftil [2,3-b]oxireno-2,7 (1Ah-7Ah)-diona)



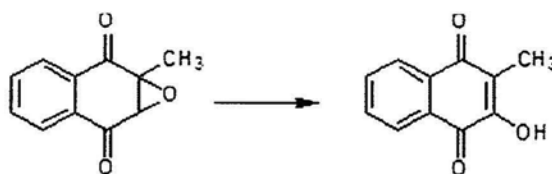
[0055] Menadiona cristalina (1) (5g, 29,04 mmol, 1 equivalente) e NaOH 2 M (7,26 mL, 14,52 mmol, 0,5 equivalentes) são dissolvidos em uma mistura de metanol/água 4:1 (50 mL) a 0-2 °C. Após agitação nesta temperatura por 10 minutos, são adicionados 35 % de peróxido de hidrogênio (4,2 mL, 43,56 mmol, 1,5 equivalentes). Preparação: após 30 minutos a 0 °C, o produto é extraído com éter etílico. A fase orgânica é secada sobre Na₂SO₄ e evaporada sob pressão reduzida. Um pó esbranquiçado é obtido (5 g, 26,57 mmol). Rendimento: 91,5 %.

[0056] Exemplo 2. Preparação de epóxido de menadiona (2)

[0057] O método de preparação é idêntico ao do exemplo 1.

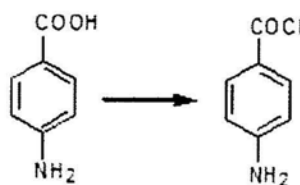
[0058] Preparação: O MeOH é evaporado da mistura de reação, o produto é filtrado e deixado secar. Um pó esbranquiçado é obtido (5g, 26,57 mmol). Rendimento: 91,5 %.

[0059] Exemplo 3. Preparação de 2-hidróxi-3-metil-1,4-naftoidroquinona (3)



[0060] Epóxido de menadiona (2) (5 g, 26,5 mmol, 1 equivalente) é dissolvido em 96 % de ácido sulfúrico (18 M, 8,8 mL, 159 mmol, 6 equivalentes) para obter-se uma solução vermelho escuro brilhante. Esta é agitada em temperatura ambiente por 15 minutos. Preparação: água é adicionada e a mistura é extraída com éter etílico. As fases orgânicas são combinadas, secadas sob Na_2SO_4 e filtradas, e o solvente é evaporado sob pressão reduzida. O produto é lavado com água. Pó amarelo/verde (4,5 g, 23,91 mmol). Rendimento: 83-93 %.

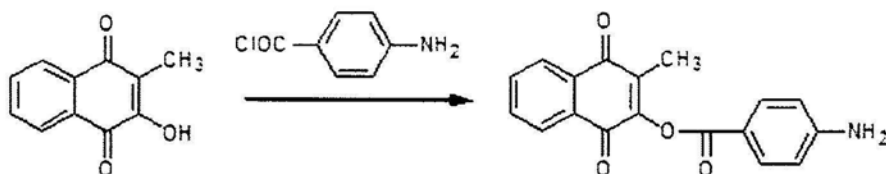
[0061] Exemplo 4. Preparação de cloreto de 4-aminobenzoíla



[0062] O ácido 4-aminobenzóico (2,00 g, 14,58 mmol, 1 equivalente) é dissolvido em cloreto de tionila (10,59 mL, 145,8 mmol, 10 equivalentes) sob atmosfera de nitrogênio, e a reação é aquecida sob fraco refluxo ($T = 50-60\text{ }^{\circ}\text{C}$) por cerca de 2 horas até o ácido ser completamente convertido no correspondente cloreto de acila.

[0063] O cloreto de tionila em excesso é evaporado sob pressão reduzida. Um óleo amarelo pálido é obtido, que a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ torna-se um pó amarelo cristalino. Como resultado, 2,26 g (14,58 mmol) do produto desejado são obtidos com uma produção de 100 %. O produto é usado na etapa seguinte sem purificação.

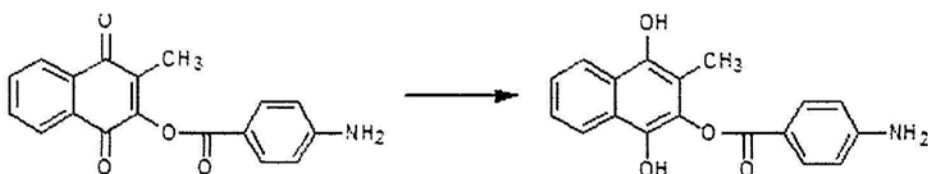
[0064] Exemplo 5. Preparação de 3-metil-1,4-dioxol-1,4-diidronaftalen-2-il-4-aminobenzoato (4).



[0065] O composto (3) (2,27 g, 12,06 mmol, 1 equivalente) é adicionado a uma solução de Net_3 (1,85 mL, 13,27 mmol, 1,1 equivalentes) em 30 mL de THF seco, em temperatura ambiente e sob atmosfera de nitrogênio. O cloreto de 4-aminobenzoíla (2,90 g, 18,69 mmol, 1,55 equivalentes) dissolvido em 30 mL de THF é, em seguida, adicionado a 0 °C, e a mistura é deixada sob agitação por 20 minutos em dita temperatura.

[0066] Preparação: a mistura de reação é extinta com um tampão de fosfato em pH 7,00 e a fase orgânica é extraída com CH_2Cl_2 . Os extratos orgânicos combinados são lavados várias vezes com o tampão de fosfato em pH 7,00, em seguida, eles são lavados com salmoura, secados sob Na_2SO_4 e concentrados sob pressão reduzida. Um pó laranja (3,55 g, 11,55 mmol) é obtido, correspondendo ao produto desejado. Rendimento: 96 %.

[0067] Exemplo 6. Preparação de aminaftona



[0068] O produto (4) (1 g, 3,25 mmol, 1 equivalente) é suspenso em 100 mL de H_2O em um reator de aço. É saturado com nitrogênio, e uma solução de ditionita de sódio (9,62 g, 55,25 mmol, 17 equivalentes) em 120 mL de H_2O é adicionada. Em seguida, é agitada vigorosamente, a reação é aquecida a 60 °C e é deixada nesta temperatura por cerca de meia hora. Um precipitado flocoso esbranquiçado é obtido, que é filtrado para fornecer um pó rosa novo (810 mg, 2,62 mmol) correspondendo ao produto bruto desejado. Este produto é suspenso em uma solução de

hidrossulfito de sódio (8 %) e, em seguida, lavado com água até os sulfatos não estarem mais presentes na água de lavagem. O produto final (98 % de pureza) é recuperado por secagem a 50-70 °C após ter sido filtrado. Rendimento final do produto puro: cerca de 80 %.

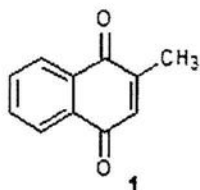
[0069] BIBLIOGRAFIA

1. Gelso E, Corradetti R.eziopatogenesi dell'insufficienza venosa cronica: attualità dell'Aminaftone (Capillarema) nelle alterazioni del microcircolo. Farmaci e terapia, Vol XXI, 1/2, 35-42, 2004
2. Villaverde C.A. et al. Modificación de la permeabilidad vascular con Aminaftone. Rev. Farmacol. Clin. Exp., 6, 9-14, 1989.
3. Castelli P. et al. Trattamento con Aminaftone nell'insufficienza venosa cronica complicata. Flebologia 1, 241-244, 1988.
4. Scorza R et al. Effects of aminaftone 75 mg TID on soluble adhesion molecules: a 12-week, randomized, open-label pilot study in patients with systemic sclerosis. Clin Ther. 30, 924-929, 2008.
5. Scorza R et al. Aminaftone, a derivative of 4-aminobenzoic acid, downregulates Endothelin-1 production in ECV 304 cells. An in vitro study. Drugs R.D., 9, 251-257, 2008.
6. Zambelli V. et al. Efficacy of aminaftone in a rat model of monocrotaline-induced pulmonary hypertension. Eur J Pharmacol, 667(1-3), 287-91, 2011.

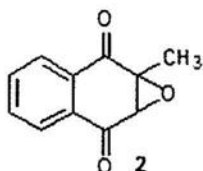
REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de aminaftona, caracterizado pelo fato de que compreende as seguintes etapas:

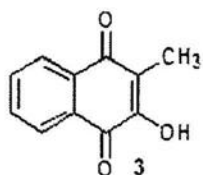
a) Epoxidação da menadiona 1.



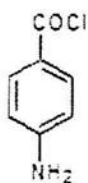
para prover o epóxido 2



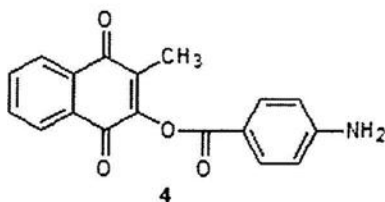
b) Acidificação do epóxido 2, para prover hidroxinaftoquinona 3



c) Esterificação entre a hidroxinaftoquinona 3 e o cloreto de 4-aminobenzoíla de fórmula



para obter o composto 4



d) Redução do composto 4 na presença de um agente de redução, em

água para obter a aminaftona.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que dita reação de epoxidação a) é realizada na presença de um peróxido.

3. Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que dito peróxido é peróxido de hidrogênio ou um ácido peroxicarboxílico selecionado de ácido metacloroperoxibenzoico e ácido peroxiacético, preferivelmente, peróxido de hidrogênio.

4. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que a relação molar entre dito peróxido e a menadiona 1 é compreendida entre 3:1 e 0,5:1, preferivelmente, entre 2:1 e 1:1, mais preferivelmente, cerca de 1,5:1.

5. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que a reação de epoxidação é realizada na presença de uma base.

6. Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que dita base é uma base inorgânica selecionada de hidróxidos de metal alcalino e carbonatos de metal alcalino, preferivelmente, um hidróxido de metal alcalino, mais preferivelmente, hidróxido de sódio.

7. Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que a relação molar entre dita base e a menadiona 1 é compreendida entre 0,2:1 e 1,7:1, preferivelmente, entre 0,3:1 e 1:1, mais preferivelmente, cerca de 0,5:1.

8. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que dita acidificação b) é realizada na presença de um ácido forte, preferivelmente, um ácido inorgânico selecionado de ácido clorídrico e ácido sulfúrico, mais preferivelmente, ácido sulfúrico.

9. Processo de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que a relação molar entre dito ácido e a hidroxinaftoquinona 3 é compreendida entre 2:1 e 10:1, preferivelmente, entre 4:1 e 8:1, mais preferivelmente, a cerca de 6:1.

10. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a relação molar entre o cloreto de 4-aminobenzoíla e hidroxinaftoquinona 3 é compreendida entre 0,8:1 e 2:1, preferivelmente, entre 1:1 e 1,75:1, mais preferivelmente, a cerca de 1,55:1.

11. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que dita esterificação c) ocorre em um solvente orgânico não-polar selecionado de hidrocarbonetos aromáticos, solventes clorados e solventes de éter ou suas misturas, preferivelmente, em um solvente de éter, mais preferivelmente, em tetraidrofurano.

12. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que dito agente de redução da etapa d) é um sulfito, mais preferivelmente, é hidrossulfito de sódio.

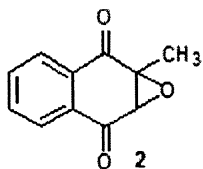
13. Processo de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que a relação molar entre dito agente de redução e o composto 4 é entre 5:1 e 30:1, preferivelmente, entre 10:1 e 20:1 e, mais preferivelmente, é cerca de 17:1.

14. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que dita redução d) ocorre em uma temperatura entre a temperatura ambiente e 100 °C, preferivelmente, entre 40 °C e 80 °C, mais preferivelmente, a cerca de 60 °C.

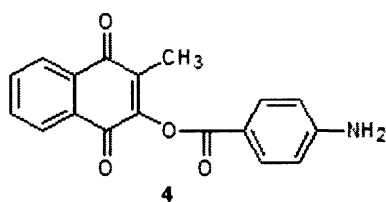
15. Aminaftona, caracterizada pelo fato de que é obtenível através do processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-14.

16. Aminaftona, caracterizada pelo fato de que tem uma pureza de pelo menos 98 % em peso.

17. Epóxido 2, caracterizado pelo fato de que é um intermediário na síntese de aminaftona.



18. Composto 4, caracterizado pelo fato de que é um intermediário na síntese de aminaftona.



RESUMO

“PROCESSO PARA A SÍNTESE DE AMINAFTONA”

A presente invenção diz respeito a um novo processo para a síntese de aminaftona, que faz uso de solventes e reagentes não-tóxicos sob condições de reação e temperatura brandas.