



275556

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de un

.....
PATENTE DE INVENCION.....por **VEINTE** años en España, por **"METODO PARA LA SIN-****TESIS DEL ACIDO BETA-BENZALBUTIRICO Y SU AMIDA"**.
.....
.....

a favor de

.....
ISTITUTO BIOCHIMICO ITALIANO.....domiciliado en **Via Brembo 65, Milán, ITALIA**.....**PRIORIDAD:** De las solicitudes de patentes italianas
nos. 11.411 del 18-Marzo-1961 y 14.984
del 22-Julio-1961.**INVENTOR:** Luigi Canonica, de nacionalidad italiana.

27556



El objeto de esta invención es un nuevo método para la síntesis del ácido beta-benzalbutírico y su amida.

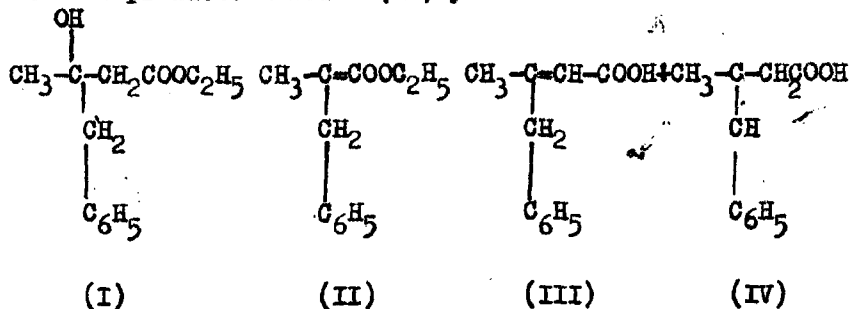
El ácido beta-benzalbutírico (IV), junto con su amida, ha asumido recientemente una considerable importancia debido a sus propiedades hipocolesterolémicas e hipolipénicas.

En el curso de las investigaciones relacionadas con la curación de la arteriosclerosis y de sus diversas manifestaciones (infartos, artritis, coronaropatías, retinitis, perturbaciones auditivas, perturbaciones vasculares en la diabetes, hiperlipidemias e hipercolesterolemia esencial) se ha comprobado la intensa acción antioleostorelémica y antilipidémica ejercida por ácidos caracterizados por una cadena alifática ramificada, en particular por una cadena alifática que presenta la disposición atómica del isopreno ligada a una anilla aromática sustituida o no en la posición para de una cadena que puede ser saturada o contener un doble enlace. Se ha comprobado que tal acción es común a los ácidos libres, a sus sales (alcalinas, alcalino-térreas, amónicas) y a sus derivados funcionales más simples (ésteres con alcohol alifático, y amidas sustituidas o no).

El ácido beta-benzalbutírico (KATALIPID) ha resultado ser particularmente eficaz a este respecto.

El ácido beta-benzalbutírico (IV) puede obtenerse, por ejemplo por medio de la deshidratación del éster beta-hidroxi-beta-benzalbutírico (I) y saponificación del éster beta-benzilcrotónico (II).

Sin embargo, cuando se emplea este método se obtiene una mezcla del producto deseado (IV) y del ácido beta-benzilcrotónico (III):

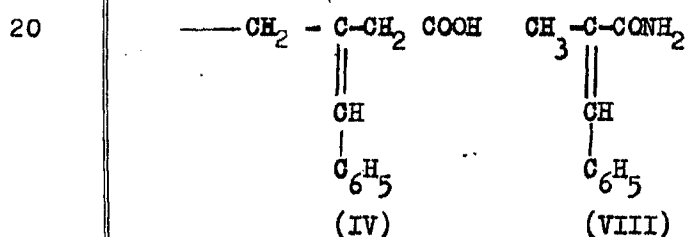
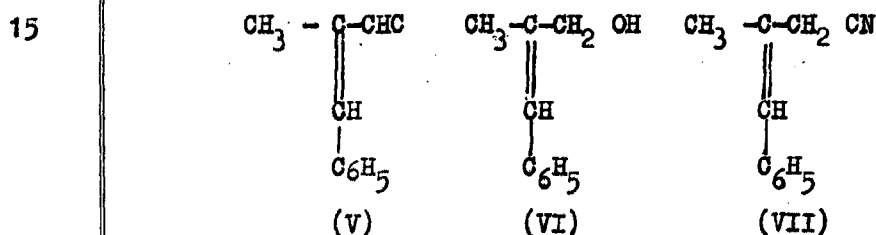




Las producciones de ácido beta-benzalbutílico que pueden obtenerse de esta manera son bastante pequeñas y además resulta difícil de separar los ácidos isómeros (III y IV).

5 Se ha descubierto ahora que el ácido beta-benzalbutílico y su amida pueden obtenerse fácilmente con buenas producciones y sin particulares dificultades mediante reducción de aldehído alfa-metiloinámico(V) en alcohol alfa-metiloinámico (VI) (que es un nuevo producto), transformación de este último alcohol en el nitrilo del ácido beta-benzalbutílico (VII) (que tampoco ha sido descrito en la literatura), y 10 completa hidrólisis del último en ácido betabenzalbutílico(IV) o parcial hidrólisis del nitrilo en la correspondiente amida (VIII) (que también pudo obtenerse del ácido empleando un método bien conocido).

El método de esta invención está esquemáticamente representado por las siguientes formulas:



25 De acuerdo con el método de la invención, el aldehído alfa-metiloinámico (V), que puede prepararse por medios de un método conocido (patente alemana nº 555.490 de K.Alder y otros, C.A. 49.5394^d(1955) se reduce al correspondiente alcohol insaturado (V) empleando alcoholatos aluminicos (preferiblemente insobutilato aluminico).

30 Luego se realiza la transformación de (VI) en el nitrilo in-



275556

saturado(VII) preferiblemente tratando el alcohol (VI) con cianuro cuproso y ácido clorhídrico.

La hidrólisis total del nitrilo(VII) en ácido beta-benzalbutírico se realiza preferiblemente utilizando un álcali en medio hidroalcohólico.

La amida (VIII) del ácido obtenido puede derivarse de la siguiente manera: Se trata el ácido con cloruro de tionilo y el resultante cloruro de ácido se reacciona con hidróxido amónico.

De acuerdo con esta invención, la amida del ácido beta-benzalbutírico (VIII) puede obtenerse también por medio de hidrólisis controlada del nitrilo (VII) que debe efectuarse a temperaturas comprendidas entre -15° y $+5^{\circ}\text{C}$, preferiblemente 0°C aproximadamente, tratando el nitrilo con ácido clorhídrico acuoso saturado.

La invención queda mejor ilustrada con los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1

Alcohol metiloinámico

En un matraz de fondo redondo, equipado con un embudo cuentagotas, un condensador de reflujo y un tubo secador lleno de Cl_2Ca , se introducen 70,5 g de relleno de aluminio, 0,65 g de Cl_2H_g y un par de pequeños cristales de iodo, junto con 230 ml de alcohol butílico; se calienta la mezcla hasta que la reacción empieza a mostrarse abiertamente. Entonces se interrumpe el calentamiento y se añaden lentamente en pequeñas porciones 1500 ml de alcohol butílico. Al completarse la adición se calienta la mezcla sobre un baño de agua hasta que cesa el desprendimiento de hidrógeno, se vierte en otro matraz de fondo redondo provisto de un agitador mecánico y un condensador de reflujo y se agregan 912 g de aldehído alfa-metiloinámico(V).

Se refluja el contenido del matraz durante 6 horas con agitación. Después de enfriar, se descompone el alcoholato por medio de



2-75556

SO_4H_2 diluido en una cantidad ligeramente superior a la teórica y se mantiene una vigorosa agitación y enfriamiento.

Se separa la capa orgánica y se lava la fase acuosa con benceno, que se añade a la capa orgánica.

5 Esta última se lava con una solución acuosa de CO_3Na_2 a fin de separar vestigios de SO_4H_2 . Se seca la capa orgánica sobre SO_4Na_2 y se destila al alcohol alfa-metiloinámico(VI); p.e., 115-120°C a 2 mm de Hg; la producción es de 720 g ó 79%.

Ejemplo 2

10 Se colocan 600 ml de alcohol alfa-metiloinámico (VI), 390 g de CuCl_2 y 480 ml. de ácido clorhídrico concentrado comercial en un matraz de fondo redondo de 2 litros de capacidad y de un cuello, provisto de un condensador. Luego se refluje el contenido durante un período de 8 horas, agitando a mano aproximadamente 15 minutos. Luego se destila al vacío la mezcla azeotrópica (compuesta de nitrilo beta-benzalbutírico y agua); se extrae el producto destilado dos veces con éter - usando porciones de 200 ml, secándose el extracto de éter sobre sulfato sódico; finalmente, se destila el éter sobre un baño de agua. Se -
15 destila el residuo a un punto de ebullición de 115 a 120° y 2 mm de -
20 HG. La recuperación es de 315 g de nitrilo beta-benzalbutírico (VII).

Ejemplo 3

25 Se colocan 200 g de nitrilo beta-benzalbutírico (VII) y 100 ml de ácido clorhídrico concentrado comercial en un matraz de fondo redondo, cuatro cuellos y 500 ml. de capacidad, provisto de un condensador, un tubo termómetro, una entrada de gas y un agitador.

Mientras se agita y mantiene la temperatura por debajo de 5°C se introduce gas de ácido clorhídrico (durante un período de unas 4 horas) hasta la saturación. La solución toma un color azul. Luego, con agitación y a una temperatura inferior a 25°C se introduce una
30 solución saturada de CO_3Na_2 acuosa y helada, cuidadosamente, como neu-



5556

tralizadora de la primera. Entonces precipita la amida del ácido beta-benzalbutírico. Se filtra, se lava con agua hasta una reacción neutra y luego se seca.

Se cristaliza el producto a partir de acetona acuosa. Para 1 gramo el producto se disuelve en una mezcla hirviente de 4 ml. de acetona y 1 ml de agua. Después de la decoloración con carbono activo y enfriamiento, se aísla 0,75 G; después de la concentración de los licorés madres puede recuperarse otra porción de 0,15 g. Se obtiene un total de 0,90 g de beta-benzalbutiramida (VIII); p.f. 132-134°.

10

EtOH
max 245 m/u.

La producción es del 80%

Ejemplo 4

Se tratan 6 g de nitrilo beta-benzalbutírico (VII), disueltos en 40 ml de alcohol etílico al 95%, con 6 g de hidróxido potásico en 12 ml. de agua y se refluje la solución durante un período de 4 horas.

Se evapora el alcohol etílico bajo reducida presión, se diluye el residuo con 50 ml. de agua y se extrae con 3 porciones de 100 ml. de éter. El licor alcalino claro se acidifica con un 10% de ácido clorhídrico, empleando como indicador rojo congo y luego se extrae con 3 porciones beta de 100 ml de éter.

Los extractos etéros son lavados con agua hasta neutralizarse, secados y evaporados hasta su secamiento bajo vacío.

El residuo pastoso es cristalizado tres veces a partir de éter de petróleo (p.p. 80-105°C), obteniéndose el ácido beta-benzalbutírico

25

4° p.f. 113°C
EtOH
max 245 m/u

Ejemplo 5

Se refluyen 10 g de ácido beta-benbutírico (IV) con 7,37 g. de cloruro de tionilo en 150 ml. de benceno anhidro durante 2 horas

30



275553

Se evaporan al vacío el benceno y el cloruro de tionilo sebrantes.

Luego, con agitación y enfriamiento, se vierte el residuo en 40 ml de amoniaco concentrado. Se separa un sólido, que es filtrado, lavado con agua y cristalizado a partir de etanol diluido. Se aislan 8,7 g de beta-benzalbutiramida (VIII).

p.f. = 132-134° C

EtOH

245 m/u

max

La actividad biológica, farmacológica y clínica de la beta-benzalbutiramida se muestra mediante las siguientes observaciones:

1) La amida inhibe sustancialmente, incluso en dosis de 85 mg/kg, y hipercolesterolemia causada por tritón WR 1339 (500 mg/kg) en la rata.

2) El incremento de oolesterolemia, lipedemia y polisacaridemia en pollos tratados con ciclópentilpropionato de estradiol es energicamente inhibido incluso por dosis de 200 mg/kg de beta-benzalbutiramida.

3) Aplicada a 46 sujetos arterioscleróticos con oolesterolemia superior a 250 mg%, la beta-benzalbutiramida resultó ser energicamente hipooolesterolemica e hipolipidemica en dosis diarias de 200 a 250 mg. con una perfecta tolerancia de la droga.

REIVINDICACIONES

1.- Metodo para la síntesis del ácido beta-benzalbutirico y su amida, caracterizado por el hecho de que se reduce un aldehido alfa-metilcinámico al correspondiente alcohol; se prepara el nitrilo del ácido beta-benzalbutirico a partir de aquél y seguidamente se hidroliza parcialmente (obteniéndose la amida) ó por completo (obteniéndose el ácido, que se transforma en la amida siguiéndose métodos bien conocidos.

2.- Metodo según la reivindicación 1, caracterizada por el hecho de que la reducción del aldehido alfa-metilcinámico en alcohol



75556

-alfa-metilcinámico se realiza usando alcoholatos aluminicos.

3.- Método según la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que la reducción del aldehído alfa-metilcinámico en alcohol alfametilcinámico se realiza empleando isobutilato aluminico.

5 4.- Método según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se transforma el alcohol alfa-metilcinámico en el nitrilo del ácido beta-benzalbutírico mediante reacción con cianuro cuproso y ácido clorhídrico.

10 5.- Método según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la hidrolisis parcial del nitrilo del ácido beta-benzalbutírico(en la correspondiente amida), se realiza preferiblemente empleando ácido clorhídrico saturado a temperaturas de 0°C aproximadamente.

25 6.- Método según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la hidrolisis total del nitrilo del ácido beta-benzalbutírico se realiza preferiblemente con álcali en medio alcohólico.

7.- "METODO PARA LA SINTESIS DEL ACIDO BETA-BENZALBUTIRICO Y SU AMIDA".

20 Todo ello según queda descrito y reivindicado en la presente Memoria que consta de ocho páginas escritas a máquina.

Madrid, 16 de Marzo de 1962

ALFONSO UNGRIA

P.P.
[Handwritten signature]