

325860

22



325860

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS CETO-ACIDOS"  
a favor de la firma italiana CARLO ERBA, S.p.A., residente en  
MILAN (Italia), Via Imbonati 24.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

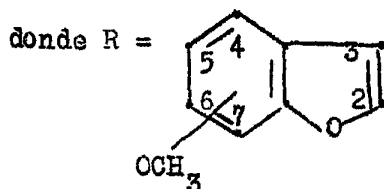
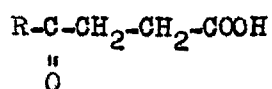
De las raíces del cáñamo acuático (*Eupatorium cannabinum*) se ha aislado un derivado benzofuránico que se utiliza para el tratamiento de las afecciones hepáticas, en calidad de protector hepático.

5. Partiendo de esta observación, hemos preparado algunos coleréticos que contienen el anillo benzofuránico y el anillo 2,3-dihidrobenzofuránico.

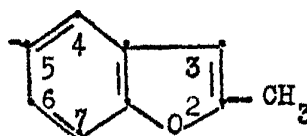
El objeto de este invento es la preparación de ceto-ácidos de la fórmula general siguiente:



325860



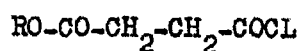
I



II

10. La cadena ceto-butírica está de preferencia inserta en posición 4 en los derivados benzofuránicos y 2,3-dihydro-benzofuránicos, y de preferencia en posición 5 en el 2-metil-cumarano.

15. Los compuestos I y II se sintetizan haciendo reaccionar los correspondientes metoxi-benzofuranos, metoxi-2,3-dihydro-benzofuranos y 2-metil-cumarano con anhídrido succínico en un disolvente, en presencia de  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{SnCl}_4$  o uno de los catalizadores usuales de la reacción de Friedel-Crafts, o bien con el monoéster del cloruro de ácido succínico:



20. (R = alquilo) en un disolvente y en presencia de  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{SnCl}_4$  o uno de los catalizadores usuales de la reacción de Friedel-Crafts, y saponificando por último el éster formado.

Estos nuevos productos son medicamentos útiles a causa de su notable actividad colerética en los animales y,



325860

sobre todo en el hombre.

Los ejemplos que siguen aclaran este invento, pero sin limitarlo.

EJEMPLO 1

5. A) A 7,4 g (0,05 moles) de 7-metoxi-benzofurano en 75 cc de nitrobenceno seco se añaden 5,5 g (0,055 moles) de anhídrido succínico.

Se enfría la mezcla con un baño de hielo y se añaden, en 45 minutos, 13,3 g (0,1 mol) de  $AlCl_3$ .

10. Se mantiene la solución a la temperatura ambiente y agitando durante 24 horas. Se hidroliza el complejo con ácido clorhídrico al 20%, por enfriamiento, y luego se destila el nitrobenceno en corriente de vapor. Después de decantar el agua, se disuelve el residuo con  $NaHCO_3$  al 10%, se decolora con carbón, se filtra y se precipita con ácido clorhídrico al 20%.  
15. El precipitado así obtenido se filtra y se cristaliza en etanol diluido, con lo que se obtiene el ácido 7-metoxi-benzofuranoil-4-propiónico (punto de fusión: 160-162°C).

20. De manera semejante, a partir del 7-metoxi-2,3-dihidrobenzofurano, se obtiene el ácido 7-metoxi-2,3-dihidrobenzofuranoil-4-propiónico.

Estos ácidos se salifican, empleando los métodos usuales, con bases orgánicas e inorgánicas, para obtener las sales correspondientes.

325860



- B) A 7,4 g (0,05 moles) de 7-metoxi-benzofurano en 35 cc de  $CS_2$  seco se añaden 8,2 g (0,05 moles) de cloruro de carboetoxi-propionilo. Se refrigera la mezcla hasta  $-10^{\circ}C$  y luego se añaden 10 g (0,075 moles) de  $AlCl_3$  en unos 15 minutos. Se ajusta el conjunto a la temperatura ambiente y se le agita durante una hora. Luego se hidroliza el complejo con ácido clorhídrico al 20%, por enfriamiento, se extrae con  $CHCl_3$ , se seca sobre  $CaCl_2$  anhidro y se concentra. Al residuo oleoso se agrega un exceso de KOH alcohólico 2-n y se somete la mezcla a reflujo en baño maría durante 1 hora. Se evapora la solución hasta sequedad y luego se disuelve el residuo en agua, se decolora con carbón, se filtra y se acidifica con ácido clorhídrico al 20%. El precipitado así obtenido se filtra y se cristaliza en etanol diluido, lo que da ácido 7-metoxi-benzofuranoil-4-propiónico (punto de fusión,  $160-162^{\circ}C$ ).
- 5.
- 10.
- 15.

De manera semejante se obtiene el ácido 7-metoxi-2,3-dihidrobenzofuranoil-4-propiónico.

- Estos ácidos se salifican, empleando los métodos usuales, con bases orgánicas e inorgánicas, para obtener las sales correspondientes.
- 20.

#### EJEMPLO 2

A una solución que contiene 13,4 g de 2-metoxi-cumano y 11 g de anhídrido succínico en 100 cc de nitrobenzono, enfriada a  $0^{\circ}C$ , se añaden poco a poco 26,6 g de  $AlCl_3$ .

325860



Se agita la mezcla reaccional durante 5 horas a 5-10°C y luego durante una noche a la temperatura ambiente. Se vierte la solución en hielo y ácido clorhídrico, se destila el disolvente en corriente de vapor, se refrigera y se filtra el precipitado que entonces se forma.

Luego se disuelve el precipitado en NaOH al 8%, se le decolora con negro de huesos y se le precipita con ácido clorhídrico al 8%. Se filtra el precipitado, se le seca y se le cristaliza en benceno/éter de petróleo, lo que da ácido (2-metil-cumaranoil)-5-propiónico (punto de fusión, 130-131°C). Este ácido se salifica, empleando los métodos usuales, con bases orgánicas e inorgánicas, para obtener las sales correspondientes.

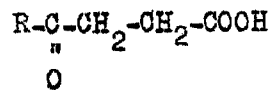


325860

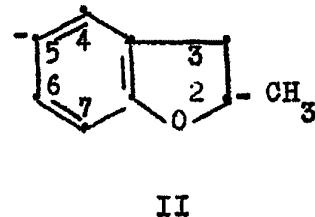
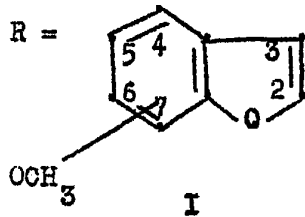
N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente italiana núm. 9544/65 del 28 de Abril de 1965.

5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevos ceto-acidos de la fórmula general siguiente:



10. donde R =

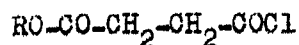


15. y la cadena ceto-butírica está inserta de preferencia en posición 4 en los derivados benzofuránicos y los derivados 2,3-dihidro-benzofuránicos, y de preferencia en la posición 5 en el 2-metil-cumarano, caracterizado en que, para obtener los productos I y II, se hacen reaccionar los correspondientes metoxi-benzofuranos y el 20. 2-metil-cumarano con anhídrido succínico en un disolvente, en presencia de  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{SnCl}_4$  o uno de los catalizadores usuales

325860



de la reacción de Friedel-Crafts; o con los monoésteres del cloruro de ácido succínico



(R = alquilo)

5. en un disolvente y en presencia de  $AlCl_3$ ,  $SnCl_4$  o uno de los catalizadores usuales de la reacción de Friedel-Crafts, y por último se saponifica el éster formado.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que los nuevos ceto-ácidos así obtenidos se salifican con bases orgánicas e inorgánicas.
- 10.

3. Procedimiento para la preparación de nuevos ceto-ácidos.

- Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de siete hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara, acompañadas de la documentación reglamentaria.
- 15.

Madrid, a 22 ABR. 1966

p.a. JAIME ISERN

Firmado: JOSE RODRIGUEZ