

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



12	ES	11	NUMERO	13	A1
			445846		

Case BE/8797

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	21440/75		18 Mar 20 1975		Italia

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07C//A61K		

64	TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DE ACIDO 3-BENZYL-HIDRAURO PICO"	
CONCEDIDA	

10 FEB. 1977

71	SOLICITANTE (S)
ITALFARMACO S.p.A.	

DOMICILIO DEL SOLICITANTE	
Viale Fulvio Testi, 330 - MILAN (Italia)	

72	INVENTOR (ES)
Giorgio ZONI	

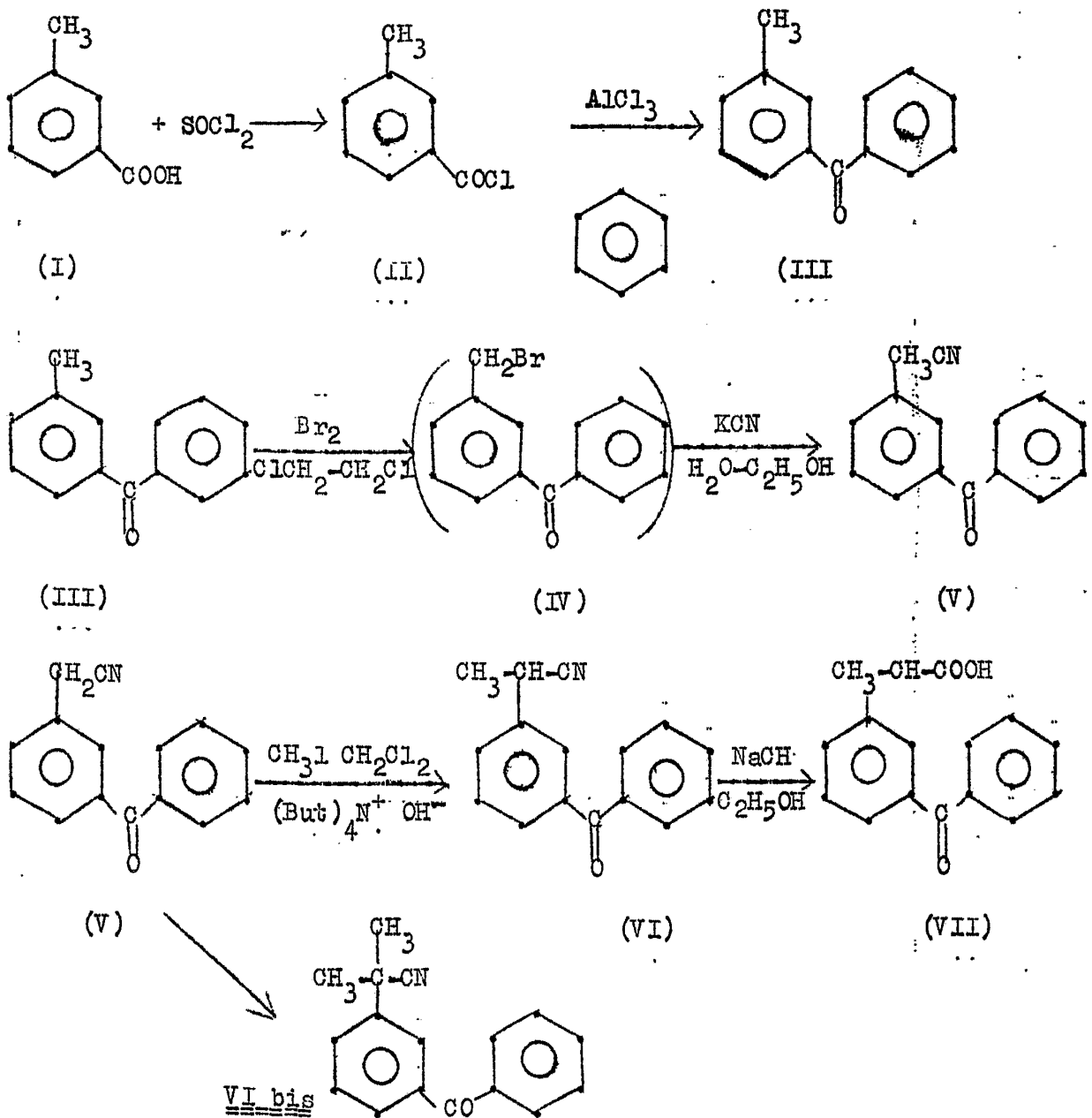
73	TITULAR (ES)
ITALFARMACO S.p.A.	

74	REPRESENTANTE
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial	

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la síntesis del ácido 3-benzoil-hidratrópico, que es bien conocido (con el nombre de "Chetoprofen") por sus interesantes propiedades terapéuticas. El procedimiento de conformidad con el invento se basa en el es-

5. quema siguiente:



5. Les primeras dos etapas se llevan a cabo según las técnicas de síntesis convencionales; el producto IV de la bromación no se separa durante el procedimiento de síntesis debido a que es lagrimógeno e irritante; y, después de la separación del disolvente la sustitución nucleofílica con KCN se lleva a cabo en el mismo medio reaccional.

10. El interés del procedimiento está centrado, particularmente, en la metilación directa de la 3-ciano-
-metil-benzofenona.

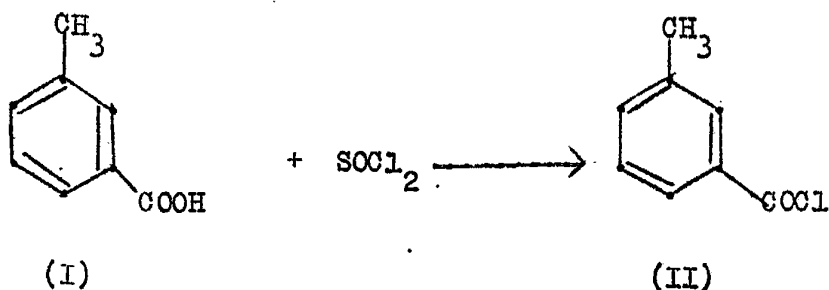
15. La reacción se lleva a cabo en una solución bifásica, siendo el producto principal que se forma el 3-benzoil-hidratronitrilo (VI) junto con cantidades moderadas de alfa, alfa-dimetil-fenilacetnitrilo (VI bis), que se revela según análisis de RMN del producto bruto de la reacción.

20. Sin la separación de los dos productos y aprovechando la pobre tendencia del VI bis a hidrolizar en un medio básico, es posible, según el invento, hacer reaccionar el producto bruto VII con sosa hidroalcohólica, para separar mediante extracción de disolvente los productos insaturados que se forman del VI bis y aislar, después de acidificación, el ácido deseado VII con elevados rendimientos.

25. El procedimiento del invento se ilustrará mejor por medio de los ejemplos que siguen a los que, en modo alguno, debe atribuirse carácter limitativo.

EJEMPLO 1.

Preparación de cloruro de ácido m-tolúico (II)



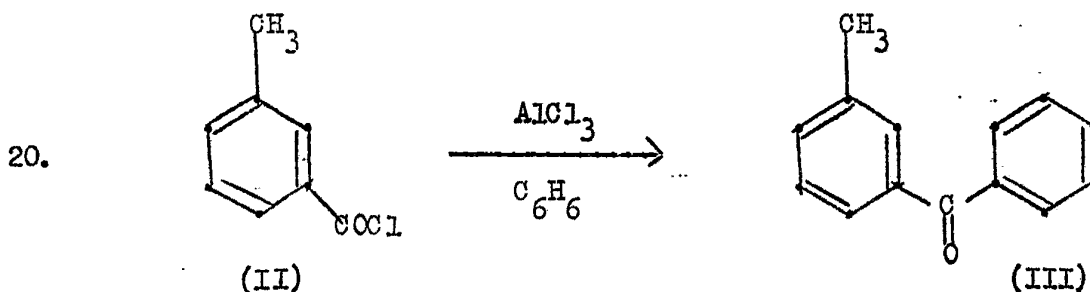
5. Se adicionan 20 cc de cloruro de tionilo a 10 g de ácido m-tolúico. Se somete a reflujo la mezcla durante tres horas. Se separa el exceso de cloruro de tionilo mediante evaporación en vacío, después de lo cual se recoge por dos veces con benceno y se seca, para eliminar por completo el cloruro de tionilo.

10. Se obtienen 10,3 g (0,1%) de un producto oleoso.

15. La destilación del producto (gama de ebullición, 100°-105°; baño de aire; 20 mm de Hg), da 9,6 g (85%) de II con el mismo IR que el producto bruto.

EJEMPLO 2.

Preparación de 3-metilbencofenona (III)



25. Se somete a reflujo durante 3 horas una mezcla de 8 g (0,052 moles) de II, 8 g (0,06 moles) de $AlCl_3$ y 70 cc de benceno anhidro. Se enfría, se vierte la solu-

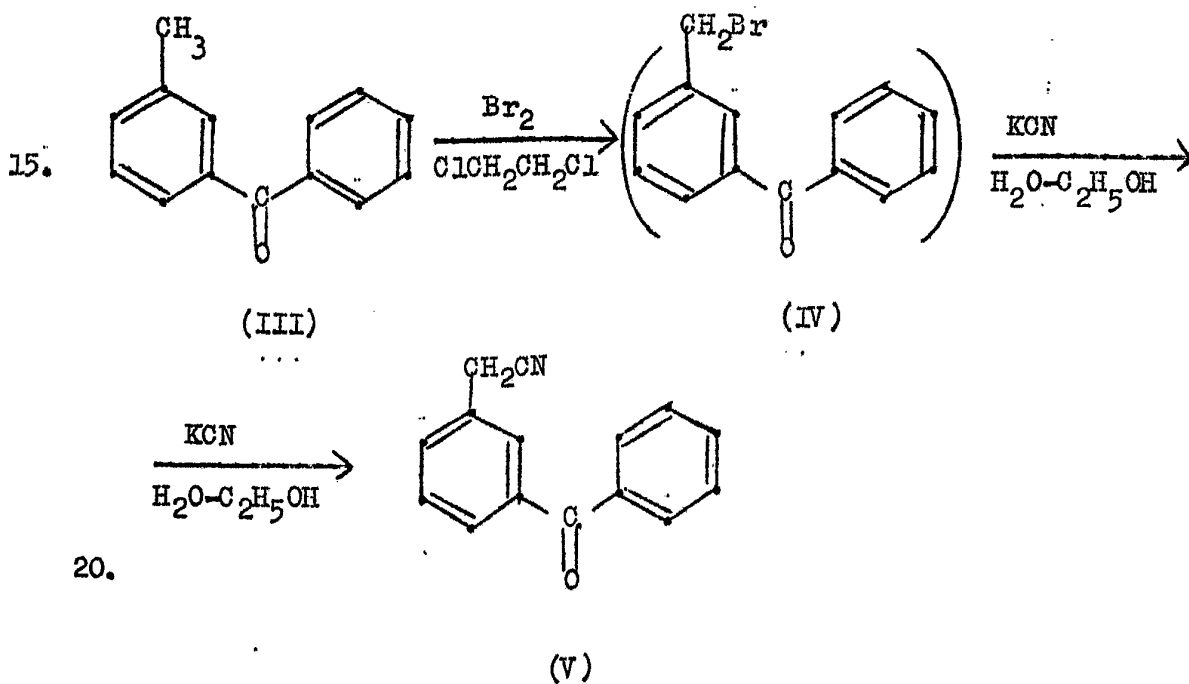
ción en 100 g de hielo y se adicionan 50 cc de HCl concentrado.

Se agita la mezcla durante 30 minutos, después de lo cual se separan las fases y se lava la fase orgánica (bencénica) una vez con NaOH 2N y cuatro veces con H₂O. Se seca la solución bencénica sobre Na₂SO₄ y se evapora hasta sequedad. 9,5 g (93%) de un aceite de color amarillo claro (banda de IR en 1660 cm⁻¹). La destilación de este producto a 0,2 mm de Hg da 8,6 g (85%) de III; punto de ebullición 120-125° (baño de aire).

10.

EJEMPLO 3.

Preparación de 3-cianometilbenzofenona (V)



Se disuelven 4 g (0,0204 moles) de III en 40 cc de dicloroetano. A esta solución calentada hasta reflujo se adicionan 4 g (0,0250 moles) de bromo, al tiempo que

so irradia con una lámpara de 300 W. Aproximadamente al cabo de 15 minutos de transcurrida la adición puede observarse una evolución de humos de HBr.

5. Después de un calentamiento de cinco horas se evapora el dicloroetano bajo vacío y se obtienen 5,5 g (0,02 moles) de IV, fundente a 50-60°C.

Se recoge la 3-bromometilbenzofenona IV así obtenida con 40 cc de alcohol etílico y se calienta la mezcla, al tiempo que se agita, hasta 80°C.

10. A esta solución se adiciona 1,9 g (0,0290 moles) de KCN disuelto en 20 cc de H₂O. Se somete a reflujo la mezcla durante 8 horas, después de lo cual se separa el etanol bajo vacío y se extrae la solución acuosa por 3 veces con éter. Se soca la solución etérea sobre Na₂SO₄, se evapora hasta sequedad y se obtienen 4,2 g de un aceite de color pardo rojizo. Este producto se destila a 175-180°C y 0,1 mm de Hg y se obtienen 3,1 g (rendimiento III-V, 68,5%) de V. El producto destilado, con el reposo, solidifica y funde a 56-58°C.

20. EjemPlo 4.
 Metilación diferencial con el método de alquilación extractiva de 3-benzoilfenilacetnitrilo (V) a 3-benzoilhidratroponitrilo (VI).

25. Con vigorosa agitación y a la temperatura del ambiente se adiciona una solución de 22,1 g (0,1 mol) de V y 31,8 g (0,25 mol) de yoduro de metilo en 100 cc de cloruro de metileno, a una solución de hidróxido de tetrabutilamonio preparado extemporáneamente a partir de 42,5 g (0,125 moles) de bisulfato de tetrabutilamonio

- y 10 g (0,25 moles) de hidróxido sódico en 10 cc de agua. La reacción es ligeramente exotérmica. Una vez completada la adición se vuelve a agitar la mezcla durante 20 minutos a la temperatura del ambiente, se separa la fase orgánica y se evapora. El residuo oleoso se recoge con 100 cc de éter etílico que insolubiliza el yoduro de tetrabutilamonio que se forma en la reacción. Después de la filtración se evapora la solución etérea, lo que da un residuo de 21 g de un aceite denso que, con el análisis de espectro de RMN exhibe una mezcla de derivado monometílico y dimetílico, que se utiliza como tal para la etapa siguiente.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 5.

- Hidrólisis alcalina de 3-benzoil-hidratronitrilo bruto (VI) a ácido 3-benzoil-hidratrópico (chetoprofen) (VII).
- 15.

Se calienta en reflujo, durante 6 horas, una suspensión de 20 g de VI bruto en 500 cc de solución hidroalcohólica (50%) de NaOH 2N.

- La solución alcalina, después que se ha separado el alcohol mediante evaporación en vacío, se extrae con 2 x 100 cc de cloruro de metileno para separar la materia insaturada que se forma durante la reacción. Se acidifica la fase acuosa con HCl 6N y se extrae con 2 x 200 cc de cloruro de metileno. Después de secado sobre sulfato sódico anhidro se evapora el disolvente, lo que da un residuo oleoso que, mediante la iniciación con una muestra de ácido 3-benzoil-hidratrópico, solidifica y puede cristalizarse en un poco de éter anhidro. Rendimiento 15 g (70%) de VII, punto de fusión 92-94°C.
- 20.
- 25.

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente italiana nº 21440/75 del 18 de Marzo de 1975.

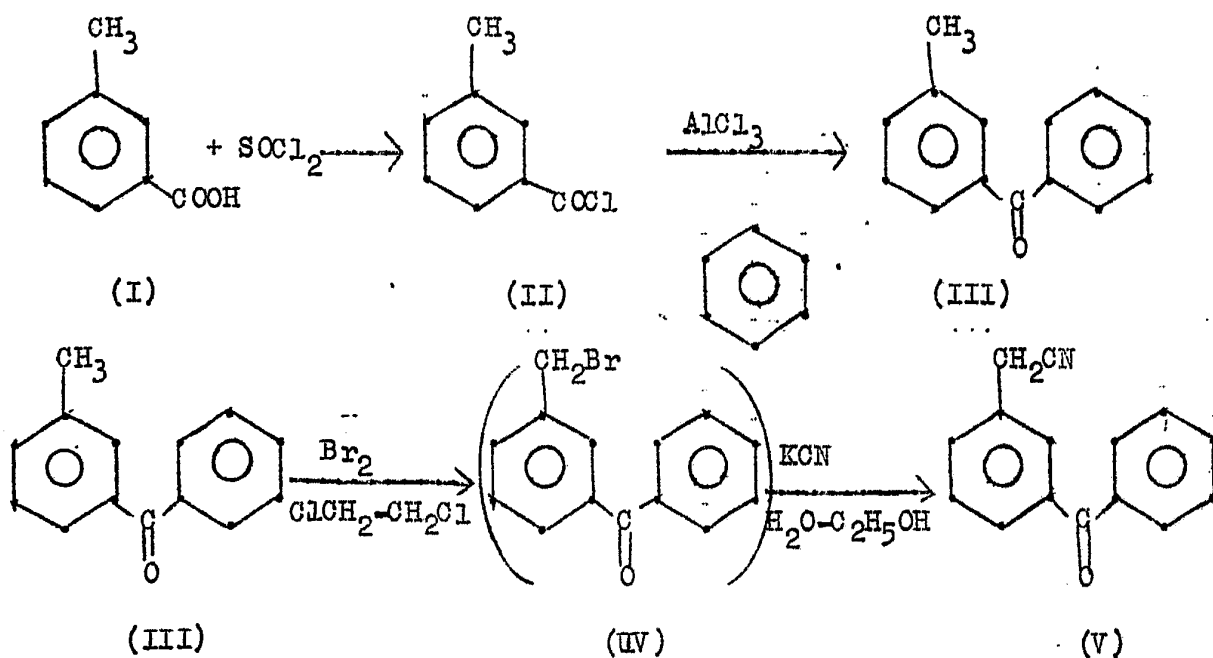
5.

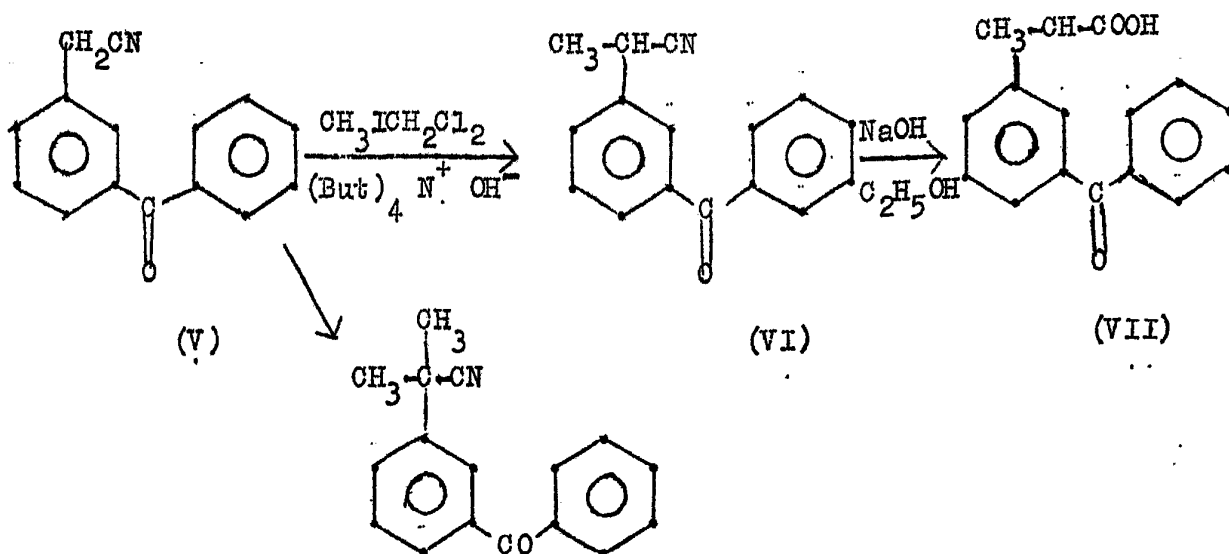
1. Un procedimiento para la síntesis de ácido 3-benzoil-hidratrópico, caracterizado porque se bromo la 3-metilbenzofenona (III) (obtenida a su vez de cloruro m-tolúilico (II) y benceno) y, sin aislar la 3-bromo-metilbenzofenona (IV), se convierte en el nitrilo correspondiente (V) que, cuando se somete a metilación diferencial mediante el método de alquilación extractiva, conduce al 3-benzoil-hidratroponitrilo (VI) junto con menores cantidades de derivado dimetilico (VI bis), dando

10.

15.

directamente, la mezcla (VI + VI bis), mediante hidrólisis alcalina, ácido 3-benzoilhidratrópico puro (VII) según el esquema:





10.

VI bis

2. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque, en las condiciones de hidrólisis alcalina, el compuesto (VI bis) da sustancias insaturadas y no ácidas, que pueden separarse fácilmente de VII.

15.

3. Un procedimiento para la síntesis de ácido 3-benzoil-hidretrópico.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 9 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

20.

Madrid, a 8 MAR. 1976

p. a.

JAIMES

D. P.

Firmado: JOSE L. MORA