

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	448524		
		22	FECHA DE PRESENTACION		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			

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

54	TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCESO PARA LA PRODUCCION DE ACIDO M-BENZOIL-HIDRATROPICO".	

71	SOLICITANTE (S)
AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO A.O.R.A.F. S.p.a.	

DOMICILIO DEL SOLICITANTE.	
Viale Amelia 70 - 00181 ROMA (Italia).	

72	INVENTOR (ES)
D. Leandro Baiocchi, italiano.	

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
D. Francisco GARCIA CABRERIZO.	

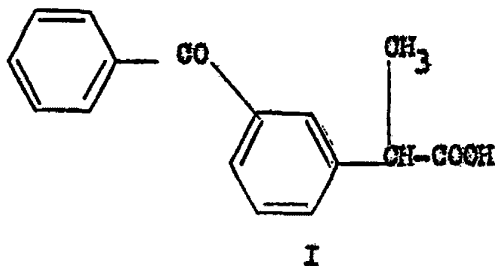
CONCEDIDA

14 ABR. 1977

**POOR
QUALITY**

"UN PROCESO PARA LA PRODUCCION DE ACIDO m-BENZOIL-HIDRATROPICO"
CO"

5. La presente invención se refiere a una nueva síntesis del ácido m-benzoil-hidratrópico (I), sustancia que ha encontrado un amplio uso en la terapia humana.



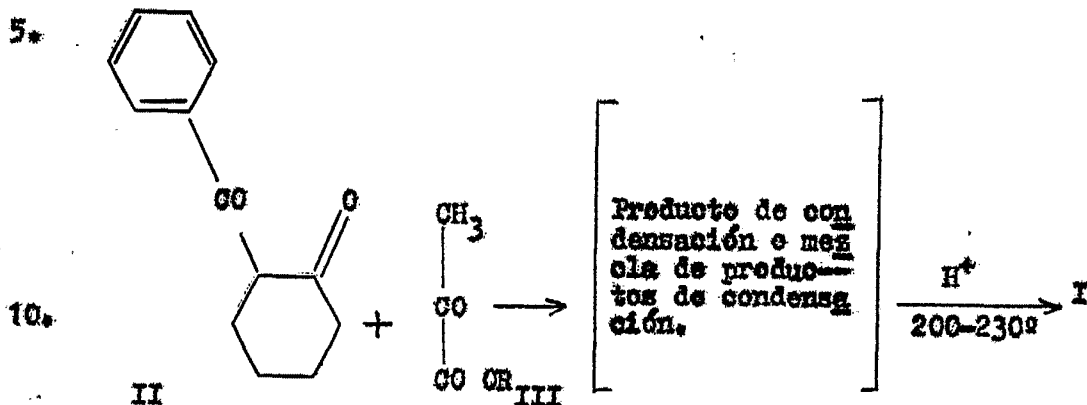
Independientemente del hecho de que se conoce ya tres síntesis de este compuesto, las mismas presentan notables desventajas desde un punto de vista industrial.

15. En particular, la primera (patente francesa nº 1.546.478) precisa un número elevado de pasos y el empleo de sustancias que son altamente tóxicas (KCN) o bien irritantes (bromuro de m-benzoil-bencilo) mientras que la segunda y la tercera (1ª adición a la patente francesa nº 1.546.478, de 15 de diciembre de 1.967 y patente francesa nº 2.163.875) parecen claramente limitadas, por su descripción contenida en la memoria principalmente a su uso en laboratorio, con escasa posibilidad de aplicación industrial.

25. La síntesis descrita en la presente solicitud utiliza una reacción completamente original que permite la preparación del ácido m-benzoil-hidratrópico en dos pasos solamente y con buenos rendimientos, a partir de materiales fácilmente disponibles. El punto crucial de la invención consiste en la aromatización, a una temperatura comprendida entre 200 y 230° y en presencia de un catalizador ácido apropiado, del producto

30.

de condensación e mezcla de productos de condensación que son obtenidos a partir de 2-benzoil-ciclohexanona (II) y ácido pirúvico (III, R = H) o por uno de sus derivados simples (éster o sal de metal alcalino) de acuerdo con el siguiente esquema:



Se lleva a cabo la condensación de la 2-benzoil-ciclohexanona con el ácido pirúvico (o sus derivados) aproximadamente a 150° y no se precisa utilizar disolventes.

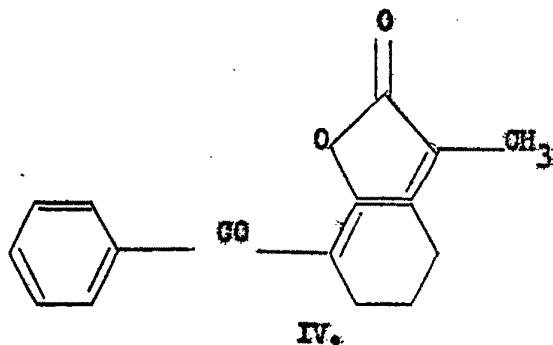
15. Es posible usar como catalizadores materiales ácidos (HCl, ZnCl₂, Al₂O₃, etc.), materiales básicos (triethylamina, NaOH, etc.), surfactantes (dodecilsulfonato sódico y similares), anhídrido acético, e mezclas de los mismos.

20. La naturaleza de los productos obtenidos depende tanto de la naturaleza del derivado de ácido pirúvico como del catalizador usado para promover la condensación.

25. En algunas de estas condiciones predomina un producto de condensación con respecto a los otros. Puede separarse por cromatografía sobre columna de SiO₂, o por técnicas tradicionales, dependiendo de la complejidad de la mezcla obtenida. El análisis elemental y las propiedades espectrofotométricas de este producto están de acuerdo con la estructura lactónica (IV) de la 7-benzoil-3-metil-2,4,5,6-tetrahidro-benzofuran-2-ona.

30.

5.



10.

Esta lactona, sometida a aromatización bajo las condiciones descritas más adelante, da ácido *m*-benzoil-hidrotrópico en rendimientos casi cuantitativos.

15.

Por otra parte, cuando se somete algunas mezclas de condensación no tratadas a la aromatización, se obtiene ácido *m*-benzoil-hidrotrópico con mejores rendimientos que los que podrían justificarse considerando el contenido real de IV existente en las mezclas mismas. Es por lo tanto evidente que en estas mezclas están presentes, junto con lactona IV, otros productos conteniendo una o más moléculas de agua y capaces de formar I durante la aromatización sucesiva.

20.

25.

La aromatización en sí es llevada a cabo por simple calentamiento de lactona IV, o las mezclas de productos obtenidas en las condensaciones precedentes, a una temperatura comprendida entre 200 y 230°, en presencia de un gran exceso de un catalizador ácido. El tiempo de reacción es variable entre 5 y 24 horas y es determinado por el tipo de catalizador usado, cuya naturaleza puede variar considerablemente. Además de ácido fosfórico y tricloruro de aluminio puede emplearse con buenos resultados ácido clorhídrico concentrado en un tubo cerrado. No obstante, desde un punto de vista práctico, es preferible usar clorhidruro de piridina o una mezcla de clorhidruros de bases de piridilo comerciales. Tales reactivos presentan la ventaja

30.

de no precisar recipientes de reacción cerrados así como de tener buenas propiedades disolventes con respecto a la masa de reacción.

- La elección entre el uso de lactona purificada IV o de la mezcla de productos de condensación es dictada por razones prácticas particulares. En el primer caso, en efecto, es posible obtener ácido *m*-benzoil-hidratrópico muy puro, pero con rendimientos inferiores. En el segundo caso los rendimientos son generalmente mejores pero es a veces necesario separar el ácido *m*-benzoil-hidratrópico de una cierta cantidad de otros ácidos de peso molecular inferior que están presentes con él. Tal purificación es, no obstante, fácilmente realizable mediante precipitación y recristalización de la sal de ácido *m*-benzoil-hidratrópico con una amina secundaria (dietilamina, diisopropilamina, dodecilhexilamina) o por técnicas de purificación usuales.

Los ejemplos que siguen son ilustrativos de la invención pero no limitativos de la misma.

Ejemplo 1

- Ácido *m*-benzoil-hidratrópico partiendo de 2-benzoil-ciclohexanona y ácido pírúvico.

- Se calienta una mezcla de 10 gr. de 2-benzoil-ciclohexanona, 5,8 gr. de ácido pírúvico y 0,2 g. de dodecilsulfato sódico a 150° por espacio de 15 horas. Después del enfriamiento se extrae el producto de reacción bruto con éter etílico y se lava la solución de éter con una solución acuosa de bicarbonato sódico luego con agua y por último se seca. El residuo que se obtiene después de retirar el disolvente (9 gr.) es cromatografía sobre una columna de SiO₂ usando como eluyente ciclohexano: éter etílico 7:3. Se obtiene 3,2 gr. de 7-benzoil-3-metil-2,4,5,6-tetrahidro-benzo[*b*]furan-2-ona. Después de la recristalización

a partir de hexano-acetato etílico el punto de fusión es 79-81°.

Análisis:

5.	para $C_{16}H_{14}O_3$	Hallado %	C 75,59	H 5,53
		Calcul.	75,57	5,55

NMR (en $CHCl_3$, TMS, s.i.) múltiple entre δ 7,3 y 8,6 (5H); protones aromáticos; sencilla a δ 1,9 (3H); metilo.

IR ($CHCl_3$) $\nu_{CO} = 1775 \text{ cm}^{-1}$ (quetona aromática).

10. Se calienta una mezcla de 5 gr. del producto precedente y de 25 gr. de clorhidruro de piridina a 230° por espacio de 5 horas. Se enfría posteriormente y se vierte en agua la masa de reacción. El aceite que se separa es cristalizado por raspado. Se filtra, seca y recrystaliza a partir de hexano-benceno. El rendimiento es de 4 gr. punto de fusión 93-94° inclusive cuando se mezcla con una muestra auténtica.
- 15.

Ejemplo 2

7-benzoil-3-metil-2,4,5,6-tetrahidro-benzo[b]furan-2-ona partiendo de 2-benzoil-ciclohexanona y piruvato de etilo.

20. Se calienta una mezcla de 202 gr. de 2-benzoil-ciclohexanona, 348 gr. de piruvato de etilo, 4,1 gr. de dodecilsulfato sódico y 51 ml. de anhídrido acético a 160-170° por espacio de 40 horas, retirando la porción volátil que se produce. Después del enfriamiento, la masa de reacción es recogida con éter etílico, se lava la solución de éter con una solución de bicarbonato sódico, luego con agua y posteriormente se evapora hasta la sequedad. Por destilación hasta 155°, bajo una presión de 1 mm/Hg, se retira algo de la misma. El residuo (183 gr.) se disuelve por calentamiento en 150 ml. de metanol y se deja la solución en un refrigerador durante la noche. Se obtiene 113 gr. de producto, punto de fusión 73-77°.
- 25.
- 30.

Este producto tratado con 5 partes de clorhidruro de piridina, según se describe en el Ejemplo 1, da 100 gr. de un producto bruto que, después de la cristalización a partir de hexano-acetato etílico, da 69 gr. de ácido m-benzoil-hidratrópico con un punto de fusión de 91-95°. Se obtiene otros 15-20 gr. de producto por recuperación a partir de las aguas madres.

Ejemplo 3

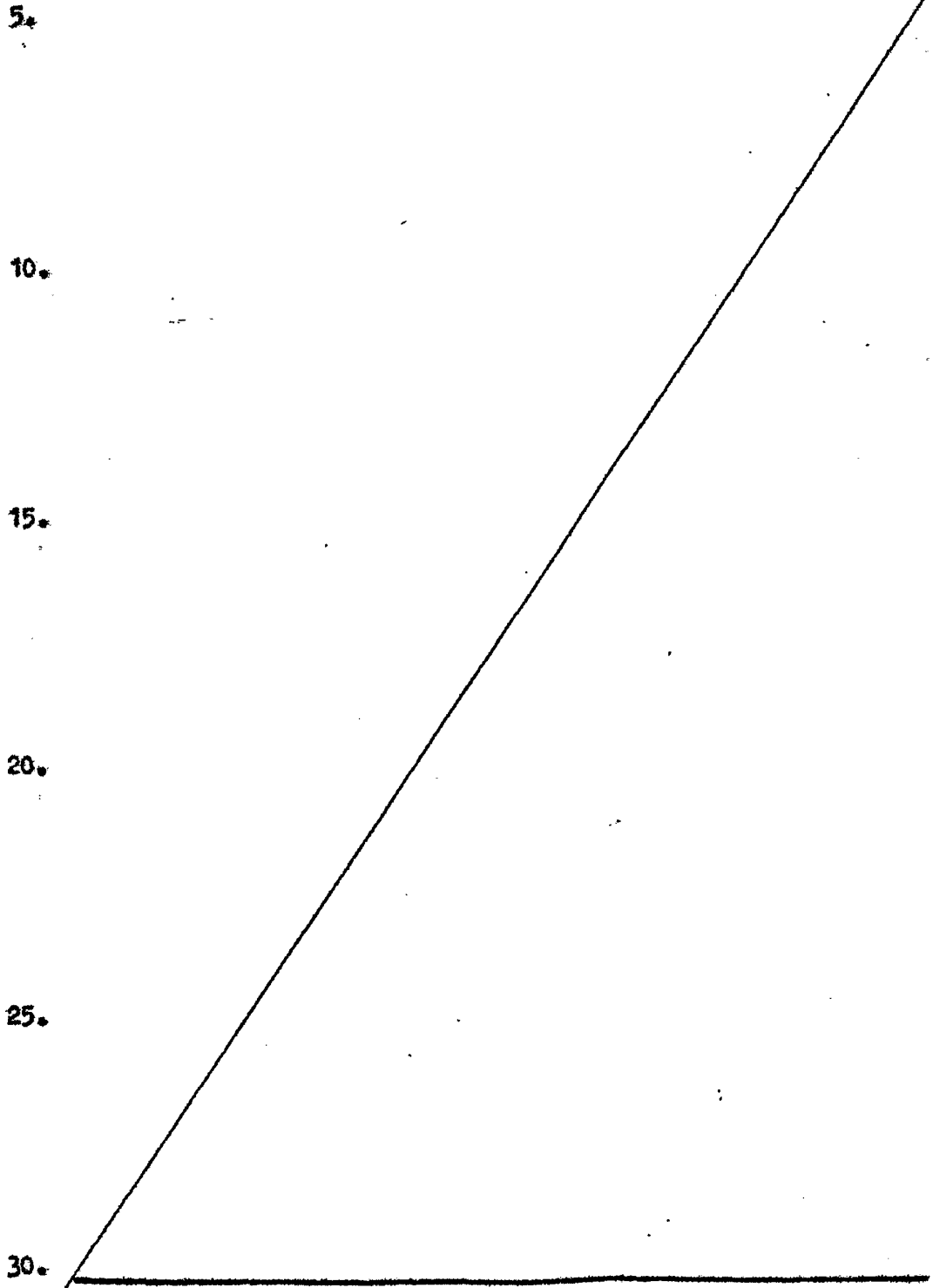
Acido m-benzoil-hidratrópico partiendo de la mezcla de los productos de la condensación de 2-benzoil-ciclohexanona y piruvato etílico.

Se calienta una mezcla de 20 gr. de 2-benzoil-ciclohexanona, 21,6 gr. de piruvato etílico y 0,2 de ácido p-toluenosulfónico a 150° durante 15 horas. Se retira la fracción que se destila a 1 mm/Hg (Hasta 150°) y se calienta el residuo por espacio de 10 horas a 230° con 5 partes en peso de clorhidruro de piridina. Después del enfriamiento, se vierte los productos de reacción brutos en agua y se extraen con éter. El residuo obtenido después de la evaporación del disolvente es destilado al vapor. La parte que no se destila es extraída con éter, se seca bien la solución de éter sobre sulfato sódico y se añade dietilamina a la solución secada hasta alcanzar un pH claramente alcalino. Se precipita así una mezcla de sales de dietilamina de las que, por cristalización fraccional con hexano-acetato etílico, se obtiene la sal de dietilamina de ácido m-benzoil-hidratrópico con un punto de fusión de 102-104°. Se obtiene a partir de ello el ácido libre con las técnicas usuales.

NOTA

La Patente de Invención que se solicita por veinte años, para España, de acuerdo con la Vigente Legislación, de-

berá recaer sobre: "UN PROCESO PARA LA PRODUCCION DE ACIDO M-BENZOIL-HIDRATROPICO", con Prioridad de la solicitud de Patente en Italia nº 49925 A/75 de fecha 5 de Junio de 1975, según las características esenciales de las siguientes:



REIVINDICACIONES

5. 1.- Un proceso para la producción de ácido m-benzoil-hidratrópico que consiste en calentar la mezcla de reacción obtenida a partir de la condensación de 2-benzoil-ciclohexana y un compuesto seleccionado del grupo consistente en ácido pirúvico, ésteres y sales del mismo, conteniendo mezcla de dicha reacción como producto de reacción 7-benzoil-3-metil-2,4,5,6-tetrahidro-benzo[b]furan-2-ona, siendo llevado a cabo dicho calentamiento a una temperatura de 200 a 230° y en presencia de un catalizador ácido.

15. 2.- Un proceso para la producción de ácido m-benzoil-hidratrópico, según la reivindicación 1, en el que se obtiene el ácido m-benzoil-hidratrópico por tratamiento del producto de reacción final con una amina secundaria y es recuperado como sal de amina secundaria.

20. 3.- Un proceso para la producción de ácido m-benzoil-hidratrópico según la reivindicación 1, en el que se recupera 7-benzoil-3-metil-2,4,5,6-tetrahidro-benzo[b]furan-2-ona a partir de la mezcla de condensación en una forma sustancialmente pura y luego se calienta como se ha indicado para dar el producto deseado.

4.- "UN PROCESO PARA LA PRODUCCION DE ACIDO M-BENZOIL-HIDRATROPICO".

25. Según queda sustancialmente descrito en la presente

Memoria que consta de nueve hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 3 JUN. 1976

AZIENDE CHITICHE RIUNITE ANGELINI
FRANCESCO A.G.R.A.F. S.p.A.

P.P.

FRANCISCO GARCIA CABRERIZO
P.P.

Firmado: M.ª Encarnación Jorquera