

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 82 10071

(54) Procédé de préparation de la 3-méthyl-3-(o-méthoxyphénoxy)-benzo-2,4-dioxacyclohexanone.

(51) Classification internationale (Int. Cl. ³). C 07 D 319/00.

(22) Date de dépôt..... 9 juin 1982.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Italie, 10 juin 1981, n° 22230 A/81; 10 novembre 1981, n° 24955 A/81.*

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 50 du 17-12-1982.

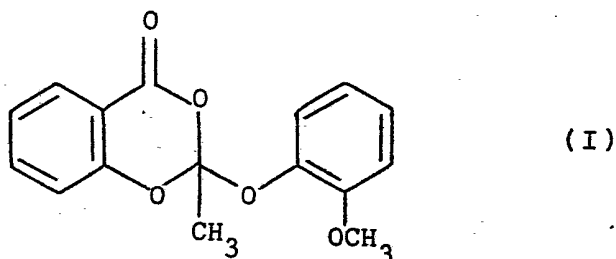
(71) Déposant : HARRIS PHARMACEUTICALS LTD, société de droit britannique, résidant en
Grande-Bretagne.

(72) Invention de : Cyril Beck.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Malémont,
42, av. du Président-Wilson, 75116 Paris.

La présente invention concerne un procédé nouveau et perfectionné de préparation de la 3-méthyl-3-(o-méthoxyphénoxy)-benzo-2,4-dioxacyclohexanone de formule :



15

Ce composé, qui fait preuve de propriétés pharmaceutiques remarquables, notamment de propriétés antitussives, antipyrétiques et antiinflammatoires, peut être préparé (selon le brevet belge 890731) par un procédé consistant à faire réagir le 2-méthoxyphénol (guaiacol) avec le produit obtenu par maintien à basse température (0 à 4°C) du chlorure d'acétylsalicyloyle en présence de pyridine. On a cependant constaté que dans la plupart des cas, si l'on opère selon les indications du brevet belge ci-dessus, on obtient de l'acétylsalicylate de 2-méthoxyphényle au lieu du composé (I). Il est évident que pendant le séjour à basse température, le chlorure d'acétylsalicyloyle se transforme parfois en un isomère qui, avec le 2-méthoxyphénol, donne le composé (I) ; cependant cette conversion semble être tributaire de conditions non vérifiées et n'est pas absolument reproductible de façon régulière. Il s'agit d'un inconvénient déjà à l'échelle de laboratoire mais il est évident qu'un tel inconvénient ne peut pas être toléré lorsqu'on prépare le composé (I) à l'échelle industrielle.

30

En fait, la Demanderesse sait par sa propre expérience que le composé (I) ne peut être obtenu que dans un petit pourcentage de cas et que même quand ce composé (I) est obtenu, le rendement est très faible (il en est de même dans l'exemple décrit dans le brevet belge mentionné, dans lequel le rendement est seulement de 31 %).

35

On a maintenant constaté qu'on peut préparer le composé (I) avec des rendement plus élevés et sur un mode parfaitement reproductible, en utilisant un procédé simple qui est le suivant :

a - à une solution de chlorure d'acétylsalicyloyle dans un solvant organique inerte, on ajoute un excès (5 à 30 %) de 2-méthoxyphénol en l'absence de pyri-

dine ou d'une autre base tertiaire ;

b - on chauffe le mélange de réaction jusqu'à une température comprise entre 40 et 150°C pendant une durée comprise entre 12 et 48 heures jusqu'à l'achèvement de la réaction.

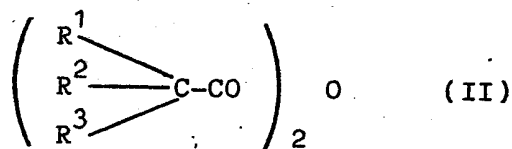
5 On lave le mélange réactionnel avec une solution aqueuse d'ammoniaque, puis avec de l'eau, on évapore la couche organique et on obtient le produit désiré avec un rendement de loin supérieur à celui de la technique antérieure et avec une excellente pureté.

10 Les solvants organiques qui conviennent pour ce procédé sont en général tous les solvants inertes dans les conditions de la réaction.

Les arènes et les chlorohydrocarbures aliphatiques, tels que le benzène, le toluène, le xylène, le chloroforme, le dichlorométhane et le tétrachloréthane sont des solvants avantageux avec une préférence particulière pour le dichlorométhane.

15 En variante, on peut obtenir le composé (I) avec un bon rendement et une bonne pureté si l'on effectue la préparation comme suit :

a) on fait réagir l'acide acétylsalicylique avec une quantité sensiblement stoechiométrique d'un anhydride de formule :



25 dans laquelle R^1 , R^2 et R^3 , qui peuvent être identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alkyle en C_1-C_3 , dans un solvant aprotique, de préférence non miscible à l'eau, à une température comprise entre environ 20 et 70°C, jusqu'à obtention d'une solution limpide ;

b) on maintient cette solution au repos à température ambiante pendant une durée comprise entre 10 minutes et 12 heures ;

35 c) on ajoute une quantité sensiblement stoechiométrique de 2-méthoxyphénol et on maintient le mélange au repos à une température d'environ 10 à 40°C pendant une durée de 1 à 48 heures.

On lave ensuite la solution avec de l'eau (ou de préférence avec une solution aqueuse de NaHCO_3) et on récupère le composé (I) sans aucune difficulté

à partir de la phase organique.

Les anhydrides (II) qu'on peut utiliser sont, par exemple : les anhydrides acétique, propionique, butyrique, isobutyrique, dichloracétique, trichloracétique, trifluoracétique et α, α -dichloropropionique ; et les
5 anhydrides mixtes correspondants. On préfère les anhydrides trichloracétique et trifluoracétique. Les solvants préférés sont le benzène, le toluène et le xylène.

Le procédé selon l'invention offre les avantages d'un rendement de loin supérieur et dans des conditions parfaitement reproductibles.

10 Les exemples suivants, dans lesquels toutes les proportions sont en poids sauf stipulation contraire, servent à illustrer l'invention sans aucunement en limiter la portée.

EXEMPLE 1

15 On place dans un réacteur ayant une capacité de 50 litres, 6,8 kg (34,2 moles) de chlorure d'acétylsalicyloyle et 5,66 kg (45,6 moles) de 2-méthoxyphénol dans 22 litres de chlorure de méthylène.

On chauffe la solution ainsi obtenue jusqu'à la température de reflux pendant 48 heures. On arrête ensuite le chauffage, on refroidit le mélange à la
20 température ambiante et on ajoute 10 litres d'hydroxyde d'ammonium à 10 % avec une agitation poussée. On sépare les phases ; on lave la phase organique avec de l'eau et après agitation, on sépare de nouveau les phases. On évapore la phase organique sous pression réduite et on obtient 9,74 kg d'un résidu huileux. L'addition d'éthanol froid provoque la solidification du produit. On obtient
25 ainsi 6,80 kg de produit brut qu'on recristallise dans l'éthanol pour donner 5,70 kg (58 %) de produit très pur, dont le point de fusion est de 73-74°C. Par des examens spectroscopiques et analytiques, on confirme que le produit est identique à un échantillon du commerce.

EXEMPLE 2

30 On opère sensiblement comme dans l'exemple 1 mais on utilise comme solvant de réaction 20 litres de tétrachloréthane. Après chauffage pendant 48 heures à 100°C, on obtient le produit (I) avec un rendement de 60 % par recristallisation dans l'isopropanol ; P.F. : 72-74°C ; échantillon unitaire en chromatographie en couche mince (CCM).

35

EXEMPLE 3

On effectue la réaction comme dans l'exemple 1 mais on utilise comme solvant 22 litres de toluène. On maintient le chauffage à la température de reflux pendant 36 heures. Le traitement habituel donne le produit (I) avec

un rendement de 57 % ; P.F. : 72-74°C ; échantillon unitaire en CCM.

EXEMPLE 4

5 A 60 litres de benzène on ajoute 9 kg d'acide acétylsalicylique et 15,54 kg d'anhydride trichloracétique. On élève lentement la température à 45°C ; après maintien pendant environ 15 minutes à cette température, on obtient une solution limpide et l'on arrête alors le chauffage, puis on laisse le mélange au repos pendant 2 heures environ et enfin on ajoute 6,2 kg de méthoxyphénol.

10 Après 10 heures de température ambiante, on ajoute 50 kg de glace pilée et 200 litres d'une solution aqueuse à 5 % de NaHCO_3 sous agitation violente. Après séparation des phases, on évapore finalement la solution benzénique sous pression réduite jusqu'à obtenir une consistance huileuse. On reprend le résidu dans 40 litres d'isopropanol chaud et on laisse au repos à une température d'environ +10°C. On obtient 8,5 kg (55 %) du produit (I) par cristallisation, 15 P.F. : 72-74°C, produit unitaire en CCM ; l'échantillon est identique à un échantillon du commerce.

EXEMPLE 5

20 On opère comme dans l'exemple 4 mais on remplace l'anhydride trichloracétique par une quantité sensiblement équivalente (5,6 kg) d'anhydride acétique. Par recristallisation du résidu dans l'isopropanol, on obtient 6,32 kg (41,1 %) du composé (I), produit unitaire en CCM.

EXEMPLE 6

25 On procède comme dans l'exemple 4 mais on remplace le benzène par le toluène.

D'autre part, après addition de 2-méthoxyphénol, on laisse le mélange au repos pendant 24 heures et on obtient 9,44 kg (61,3 %) du composé (I).

EXEMPLE 7

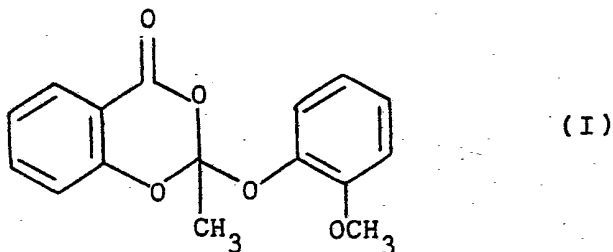
30 On procède comme dans l'exemple 4 sauf qu'on remplace l'anhydride trichloracétique par 10,5 kg d'anhydride trifluoracétique. On obtient 8,61 kg (56 %) du composé désiré.

EXEMPLE 8

35 On effectue la réaction comme dans l'exemple 4 mais on remplace le benzène par le toluène, on remplace l'anhydride trichloracétique par de l'anhydride propionique et on obtient ainsi 5,95 kg (38,6 %) du composé (I).

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation de la 3-méthyl-3-(o-méthoxyphénoxy)-benzo-2,4-dioxacyclohexanone répondant à la formule :



caractérisé en ce qu'on fait réagir du chlorure d'acétylsalicyloyle avec un excès de 2-méthoxyphénol de 5 à 30 % en poids par rapport à la valeur théorique, au sein d'un solvant inerte, à une température de 40 à 150°C et pendant une

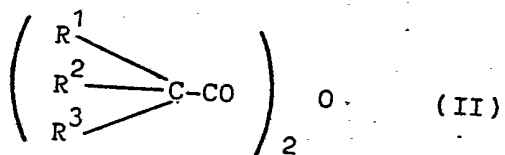
15 durée de 12 à 48 heures.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le solvant est un hydrocarbure aromatique ou un hydrocarbure chloré aliphatique.

3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le solvant est le dichlorométhane.

20 4. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on effectue la réaction à la température de reflux du mélange.

5. Procédé de préparation de la 3-méthyl-3-(o-méthoxyphénoxy)-benzo-2,4-dioxacyclohexanone (I), caractérisé en ce qu'on fait réagir de l'acide acétylsalicylique avec un anhydride de formule :



dans laquelle R^1 , R^2 et R^3 , qui peuvent être identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alkyle en C_1-C_3 , dans un solvant aprotique à une température d'environ 20 à 70°C jusqu'à obtention d'une solution limpide, en ce qu'on laisse au repos le mélange ainsi obtenu à température ambiante pendant 10 minutes à 12 heures ; et en ce que finalement on fait réagir ce mélange avec une quantité sensiblement stoechiométrique

35

de 2-méthoxyphénol, à une température d'environ 10 à 40°C et pendant une durée d'environ 1 à 48 heures.

6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que l'anhydride utilisé est l'anhydride acétique, trichloracétique ou trifluoracétique.