

DOMANDA DI INVENZIONE NUMERO	102021000031259
Data Deposito	14/12/2021
Data Pubblicazione	14/06/2023

Classifiche IPC

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	D	307	79

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	D	307	80

Titolo

PROCESSO PER LA PREPARAZIONE DI BENZOFURANI
--

11928M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

FM/mc **“PROCESSO PER LA PREPARAZIONE DI BENZOFURANI”**

a nome: **CAMBREX PROFARMACO MILANO s.r.l.**

con sede in: Via Curiel, 34 - 20067 Paullo (Milano)

* * *

La presente invenzione riguarda un processo per la preparazione di benzofurani 2-sostituiti ed in particolare di 2-butilbenzofurano, intermedio utile per la sintesi di amiodarone.

Stato della tecnica

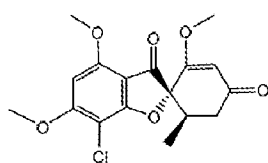
I derivati del benzofurano sono importanti composti eterociclici che possiedono attività come antidepressivi, antitumorali, antivirali, antimicotici, antiossidanti, antipsicotici, ecc..

Molti farmaci clinicamente approvati sono derivati di benzofurani sostituiti di origine sintetica o naturale.

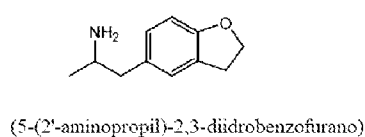
Esempi di importanti classi di composti che contengono strutture derivate da benzofurani sono:

- Agenti antimicotici: griseofulvina;
- Agenti stimolanti del SNC: 5-APDB (5-(2'-aminopropil)-2,3-diidrobenzofurano) e 6-APDB (6-(2'-amminopropil)-2,3-diidrobenzofurano);
- Agenti antiaritmici: amiodarone, un agente antiaritmico utilizzato sia per le aritmie ventricolari che sopraventricolari, e dronedarone, utilizzato principalmente per le aritmie cardiache;
- Agenti antipertensivi: benziodarone e cloridarolo sono vasodilatatori;
- Agonisti dei recettori della serotonina: dimemebfe è un agonista dei recettori 5-HT1A e 5-HT2 della serotonina;

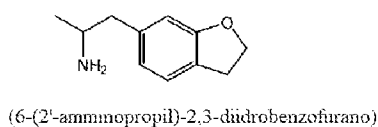
- Antagonisti $\alpha 2$ -adrenergici: efaroxan;
- Agenti antipsicotici: elopirazolo, della classe delle fenilpiperazine;
- Agenti anti-gotta: benzbromarone, un agente uricosurico;
- Agenti antidepressivi: vilazodone;
- Agenti miorilassanti: TC-5619, agonista parziale del sottotipo $\alpha 7$ dei recettori dell'acetilcolina nicotinici.



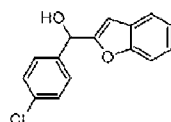
Griseofulvina



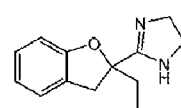
(5-(2'-aminopropil)-2,3-diidrobenzofurano)



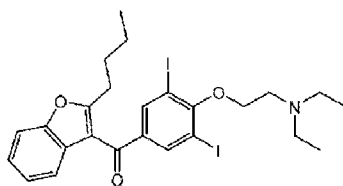
(6-(2'-aminopropil)-2,3-diidrobenzofurano)



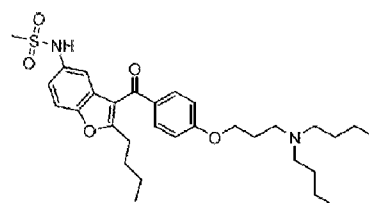
Cloridarolo



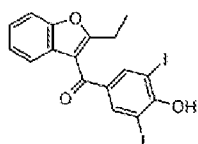
Efaroxan



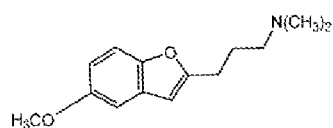
Amiodarone



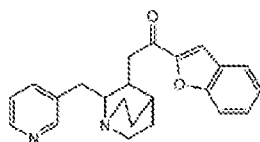
Dronedarone



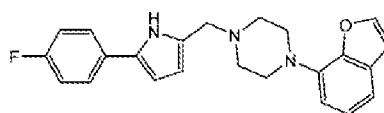
Benzdiorone



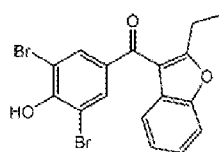
Dimemehfe



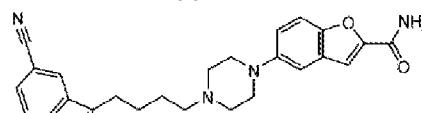
TC-5619



Elopirazolo



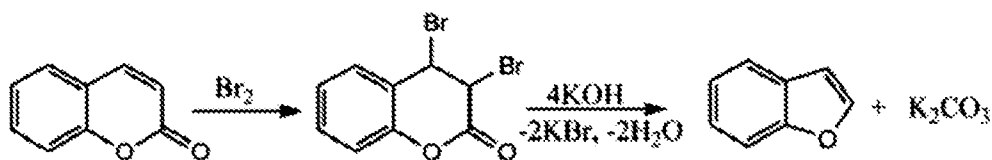
Benzbromarone



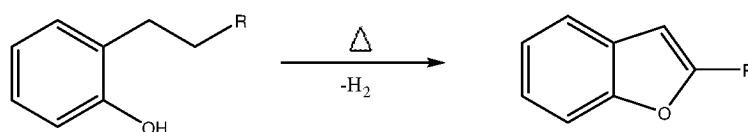
Vilazodone

L'importanza dei benzofurani giustifica gli sforzi costanti diretti al miglioramento di loro metodi di preparazione.

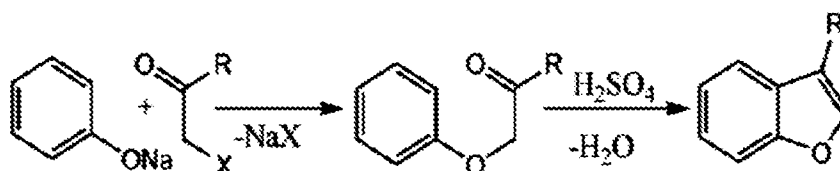
Il benzofurano è stato preparato per la prima volta dalla cumarina. Il trattamento dell'intermedio 3,4-dibromo-3,4-diidrocumarina con KOH porta al benzofurano per riarrangiamento di Perkin:



È altresì noto che la ciclodisidratazione termica di 2-alchilfenoli porta a 2-alchil benzofurani:



Un altro metodo per la preparazione di benzofurani sostituiti è la reazione di fenolati con alochetoni seguita da ciclodisidratazione con H₂SO₄, acido polifosforico o zeoliti che porta alla formazione di 3-alchil benzofurani:



Eur. J. Med. Chem., 2008;43(2):300–308 descrive la reazione di salicil aldeide con 1-cloro-3-mesitlaceton e carbonato di potassio per preparare 1-(1-benzofuran-2-il)-2-mesitiletanone.

Eur. J. Med. Chem. 2005;40(12):1351–1358, descrive la reazione di salicil aldeide con 1-fenil-1-metil-3-(2-cloro-1-ossoetil) ciclobutano e carbonato di potassio per preparare (benzofuran-2-il) (3-metil-3-fenilciclobutil)metanone.

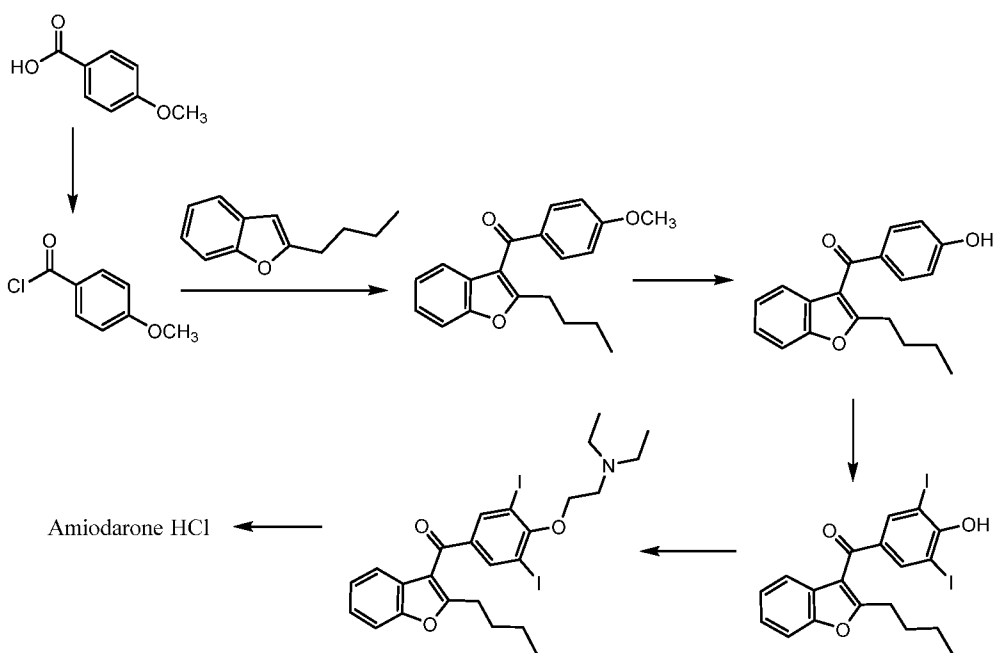
Arch. Pharm. Res. 2006 Jun; 29(6):476-8 descrive una libreria di benzofurani, sviluppata da uno studio sul modello di benzbromarone. La sintesi è stata ottenuta con una resa complessiva del 53%, partendo dal fenolo tramite l'intermedio chiave

2-etilbenzofurano ottenuto dalla reazione di Wittig intramolecolare.

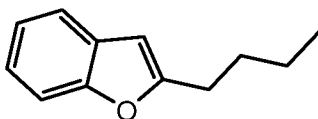
J. Org. Chem. 2008 Sep 19;73(18):7336-41 descrive la sintesi di 2-idrossimetilbenzofurani e 2-alcossimetilbenzofurani, basata sulla cicloisomerizzazione catalizzata da palladio di 2-(1-idrossiprop-2-inil)fenoli in condizioni basiche a dare 2-metilene-2,3-diidrobenzofurano-3-oli, seguita da isomerizzazione acido-catalizzata o sostituzione nucleofila allilica con alcoli come nucleofili.

L'amiodarone è uno dei più importanti derivati benzofuranici.

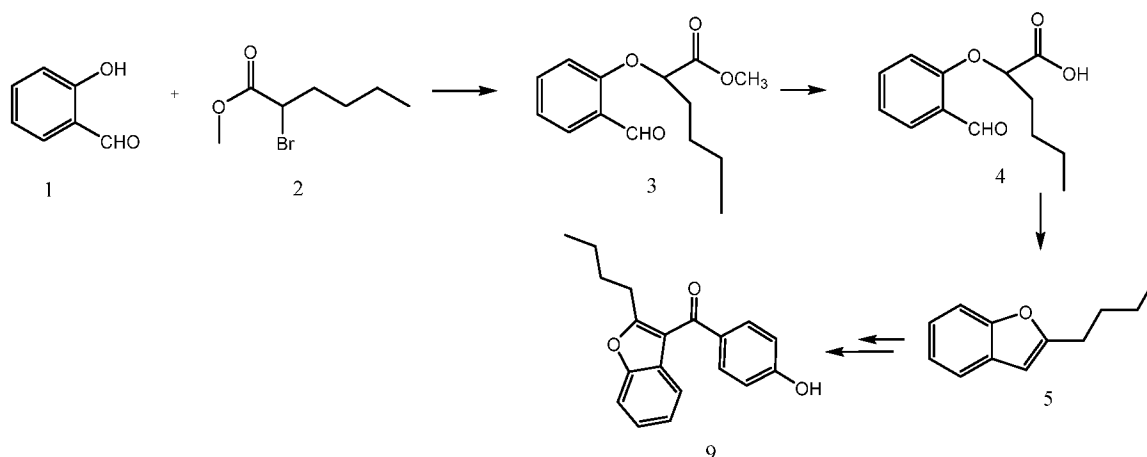
La via di sintesi tradizionale dell'amiodarone cloridrato è riportata nello schema seguente:



Esistono molte pubblicazioni sulla preparazione dell'amiodarone cloridrato, la maggior parte delle quali coinvolge come intermedio il 2-butilbenzofurano:



CN 109 053 652 descrive un metodo di preparazione del 2-butil-3-(4-idrossibenzoil)benzofurano, che comprende i seguenti passaggi:



Step 1 - A -30°C , il composto 1 e il composto 2 vengono aggiunti al solvente di reazione, la base ed il catalizzatore di trasferimento di fase. Al termine della reazione, si isola il composto oleoso 3;

Step 2 - Il composto 3 è idrolizzato per aggiunta di una base forte a temperatura ambiente a dare il composto 4 sotto forma di olio;

Step 3 - Al solvente viene aggiunto il composto 4, vengono aggiunti la base e l'agente disidratante e la reazione viene riscaldata. A termine della reazione, viene isolato il composto 5 sotto forma di olio (2-butil benzofurano).

Secondo il processo descritto da CN'652 l'intermedio 2-butilbenzofurano viene ottenuto con rese intorno al 70%.

La Richiedente ha riprodotto il processo descritto in CN'652 evidenziando notevoli differenze in termini di tempi di reazione rispetto a quanto riportato nel documento. In particolare l'esempio 1, nella descrizione dello step 3, riporta un tempo di reazione tra 1 e 2 ore che non corrispondono alle 8-9 ore necessarie, secondo gli esperimenti della Richiedente, per arrivare a fine reazione.

CN 104 262 304 descrive un metodo di sintesi di amiodarone cloridrato che coinvolge l'intermedio 2-butil benzofurano. Lo step 1 di detto metodo descrive la reazione di condensazione tra salicil aldeide e 2-aloesanoato in presenza di catalizzatore e co-catalizzatore in solvente aprotico, seguita da ciclizzazione in presenza di una base

organica a dare il composto 2-butil benzofurano. Il rapporto molare tra salicil aldeide e estere dell'acido 2-aloesanoico è compreso tra 1:1,1 e 1:1,5, la temperatura di reazione va dalla temperatura ambiente alla temperatura di riflusso del solvente e il tempo di reazione è compreso tra 4 e 15 ore. In particolare, l'esempio 1 riporta la preparazione di 2-butil benzofurano per aggiunta di 2-bromoesanoato di metile in una soluzione di salicil aldeide in acetato di etile. Successivamente viene aggiunto carbonato di cesio, metil triacetato e ottil-ammonio cloruro, quindi si porta la miscela a 80°C e si lascia reagire per 8 ore. Si evapora il solvente, e si aggiungono toluene e metossido di sodio. Si scalda a riflusso, si lascia reagire per 5 ore e si ottiene 2-butil benzofurano con una resa del 91%.

La resa di conversione della reazione di ciclizzazione è bassa, i sottoprodotti sono molti e la separazione è difficile; quindi, il costo del processo è elevato.

CN 107 382 925 descrive la preparazione di amiodarone attraverso la formazione di 2-butil benzofurano, ottenuto per reazione di acido 2-(2-formilbenzil)esanoico con trietil ammina e p-toluensulfonil cloruro in toluene ad una temperatura di 70-80°C, seguita da aggiunta di una base, ad esempio NaOH. La reazione ha una durata di circa 4 ore e la resa è circa 88%. Questo processo presenta alcuni svantaggi: la protezione e deprotezione del gruppo aldeidico aumentano il numero di passaggi della sintesi e con essi anche il numero di impurezze e un calo della resa complessiva. Inoltre il trimetilortoformiato è altamente infiammabile e presenta potenziali rischi per la sicurezza.

CN 1 858 042 descrive la sintesi di 2-butil-3-(4-idrossi-3,5-diiodobenzoil)-benzofurano attraverso la formazione di 2-butil benzofurano. In particolare quest'ultimo viene preparato per reazione di bromoesanoato di metile in toluene e salicil aldeide in presenza di carbonato di potassio. La miscela di reazione viene scaldata a riflusso per 2 ore. Il solvente viene evaporato e si aggiungono alla miscela propanolo e idrossido di sodio e si lascia reagire a riflusso per 10 ore. Si evapora il solvente, si aggiunge toluene e

acqua, si aggiusta il pH fino 1-2 e si lascia reagire a riflusso per 6 ore. Si isola il 2-butil benzofurano con una resa dell'89%. La Richiedente ha riprodotto la sintesi secondo CN'042 ma non ha ottenuto il prodotto.

PL 20 25 44 descrive un metodo di preparazione di 2-butil benzofurano a partire da 2-fenossi esanale in presenza di resina Amberlyst 15 in toluene a riflusso per 10 minuti. A reazione terminata, la resina viene allontanata ed il prodotto viene isolato per distillazione.

Questo processo presenta lo svantaggio di aumentare i passaggi legati all'utilizzo della resina (filtrazione e lavaggio) e risulta poco industrializzabile.

CN 108 675 972 descrive un metodo di preparazione di 2-butilbenzofurano per reazione di metil 2-(2-formil fenossi) esanoato, in un solvente organico in presenza di carbonato di potassio e ioduro di potassio. Il solvente organico è scelto tra alcoli C1-C4, chetoni C3-C4, acetonitrile, N,N-dimetilformammide, N,N-dimetilacetammide e tetraidrofurano. La temperatura di reazione è compresa tra 100 e 150°C.

Alla soluzione di reazione ottenuta vengono aggiunti acqua e un solvente organico scelto tra esteri C3-C8, toluene, n-esano, metil tert-butiletere, etere isopropilico, la fase organica viene separata, essiccata e concentrata a pressione ridotta a dare 2-butil benzofurano liquido. La resa di reazione è molto bassa, ovvero 50-65%.

CN 109 988 131 descrive un processo di preparazione di 2-butil benzofurano per reazione di 2-iodofenolo con esino in presenza di un catalizzatore, un co-catalizzatore ed un acid binding agent in un solvente organico.

Lo svantaggio principale di questa sintesi è l'utilizzo di catalizzatori di metalli particolarmente costosi quali palladio, rodio, rutenio, oro o nichel che rendono economicamente inefficiente il processo.

Adv. Synth. Catal. 2011, 353, 713 – 718 descrive la reazione di accoppiamento/ciclicizzazione di Domino-Sonogashira tra 2-iodofenolo e l'opportuno

alchino in presenza di ioduro di rame, idrossido di potassio in diossano a 100°C, a dare 2-butil benzofurano con una resa del 48%.

ACS Sustainable Chem. Eng. 2020, 8, 13302–13309 descrive un processo di preparazione di benzofurani e benzotiofeni per ciclizzazione intramolecolare elettrochimica ossidativa di alchini attivati con KI o KBr attraverso un sistema elettrochimico a flusso continuo.

Org. Lett., Vol. 12, No. 21, 2010 descrive una sintesi regioselettiva controllata di benzofurani sostituiti in C-2 o C-3 a partire da 1-(2-idrossifenil)-2-cloroetanoni. L'aggiunta di opportuni reattivi di Grignard agli opportuni clorochetoni genera intermedi alcossido, che possono formare benzofurani 2-sostituiti tramite migrazione [1,2]-arile o benzofurani 3-sostituiti tramite ciclizzazione diretta e disidratazione. In particolare 2-butil benzofurano viene ottenuto per reazione di 2-cloro-1-(2-idrossifenil)etan-1-one in THF/toluene con nBuMgCl a -10°C.

Synthetic Communications, 35: 2223–2230, 2005 descrive un processo per la preparazione di 2-alkilbenzofurani tramite ciclizzazione acido-catalizzata di 2-fenossialcani in condizioni blande su resina amberlyst-15. Il processo è condotto in benzene o toluene, utilizzando come catalizzatori acido solforico e resina eterogenea Amberlyst-15. Si ottiene fino al 94% di resa.

J. Org. Chem. 2012, 77, 6473–6479 descrive un processo per la preparazione di benzofurani 2-sostituiti mediante una reazione fotochimica one-step priva di metalli tra i derivati del 2-clorofenolo e gli alchini terminali.

Dalla letteratura appare chiaro che la formazione di benzofurani sostituiti ed in particolare di 2-alkil benzofurani necessita di condizioni di reazione alquanto drastiche o scarsamente industrializzabili.

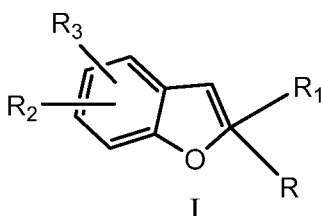
Si può infatti notare che i tempi di reazione sono spesso molto lunghi e richiedono

l'utilizzo di solventi e/o reattivi pericolosi per la sicurezza e la salute degli operatori.

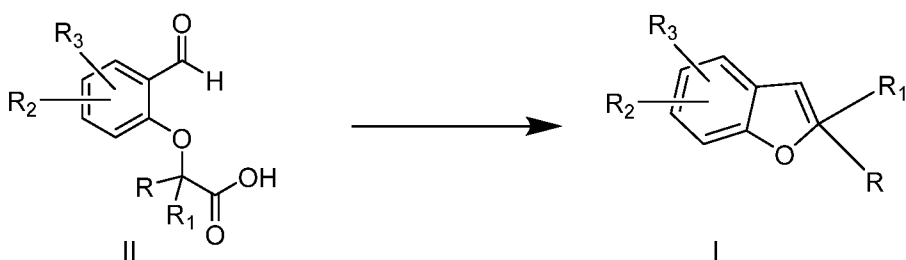
Resta quindi l'esigenza di trovare un metodo alternativo di preparazione di benzofurani sostituiti, che sia efficiente in termini di resa e di purezza e vantaggioso dal punto di vista economico e di impatto ambientale.

Descrizione dell'invenzione

Abbiamo ora trovato un processo per la preparazione di 2-alkil benzofurani di formula (I) che, attraverso l'utilizzo di tecnologia a flusso, fornisce rese e purezze elevate, in condizioni economicamente vantaggiose ed altamente industrializzabili.



Il processo dell'invenzione è caratterizzato dal fatto che comprende la ciclizzazione dell'acido 2-(2-formilfenossi)alcanoico di formula (II) a dare il corrispondente benzofurano di formula (I):



effettuata in flusso in presenza di un solvente organico apolare, anidride acetica, ad una temperatura compresa tra 150°C e 220°C, con un tempo di residenza R_t compreso tra 3 e 60 minuti, opzionalmente in presenza di acido acetico e di un'ammina terziaria.

Nei composti di formula I e II, R ed R_1 , uguali o diversi tra loro, sono scelti tra H; alchili C1-C6 lineari o ramificati eventualmente sostituiti con gruppi amminici $NR'R''$

dove R' ed R'' uguali o diversi tra loro sono scelti tra H e alchili C1-C4 lineari o ramificati oppure R' ed R'' uniti tra loro formano cicloalchili C3-C6 eventualmente sostituiti, eterocicli a 5 o 6 termini eventualmente sostituiti; gruppi COR''' o C(OH)R''' dove R''' è scelto tra H e alchili C1-C4 lineari o ramificati eventualmente sostituiti, cicloalchili C3-C6 eventualmente sostituiti, eterocicli a 5 o 6 termini eventualmente sostituiti; gruppi benzile, gruppi fenili, eventualmente sostituiti con gruppi alchilici C1-C4 lineari o ramificati, alogeni, gruppi ossidrilici, gruppi alcossi C1-C4 lineari o ramificati, gruppi amminici NR'R'' dove R' ed R'' hanno i significati sopra riportati; oppure R ed R₁ uniti tra loro formano cicloalchili C3-C6 eventualmente sostituiti o eterocicli a 5 o 6 termini eventualmente sostituiti;

R₂ ed R₃ uguali o diversi tra loro, sono scelti tra H; alchili C1-C4 lineari o ramificati eventualmente sostituiti con gruppi amminici NR'R'' dove R' ed R'' hanno i significati sopra riportati; gruppi OR^{iv} dove R^{iv} è scelto tra H, alchili C1-C4 lineari o ramificati eventualmente sostituiti; alogeni; gruppi amminici NR'R'' dove R' ed R'' hanno i significati sopra riportati; NO₂; gruppi NHSO₂R^v dove R^v è scelto tra H e gruppi alchilici C1-C4 lineari o ramificati; COR''' o C(OH)R''' dove R''' ha i significati sopra riportati.

Preferibilmente R ed R₁ uguali o diversi tra loro sono scelti tra idrogeno, alchili lineari C1-C4, eventualmente sostituiti con gruppi amminici NR'R'' dove R' ed R'' uguali o diversi tra loro sono scelti tra H e alchili C1-C4; gruppi COR''' o gruppi C(OH)R''' dove R''' è scelto tra H, alchili C1-C4 eventualmente sostituiti con gruppi NR'R'' dove R' ed R'' sono scelti tra H e alchili C1-C4 lineari o ramificati; oppure R ed R₁ uniti tra loro formano cicloalchili C3-C6 eventualmente sostituiti o eterocicli al 5 o 6 termini eventualmente sostituiti; ancor più preferibilmente R ed R₁ uguali o diversi tra loro sono scelti tra idrogeno, metile, etile, propile, isopropile, n-butile, isobutile, sec-butile, ter-butile, 4,5-diidro-1H-imidazolil, (4-clorofenil)metil-1-ol, CONH₂, 3-metossi-5-

metilcicloes-2-en-1-one, $(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 2-(2-(piridin-3-ilmetil)quinuclidin-3-il)etan-1-one.

Preferibilmente R_2 ed R_3 uguali o diversi tra loro, sono scelti tra H, alogeni, NO_2 , OR^{iv} dove R^{iv} è scelto tra H, alchili C1-C4 lineari o ramificati eventualmente sostituiti con gruppi amminici $\text{NR}'\text{R}''$ dove R' ed R'' uguali o diversi tra loro sono scelti tra H e alchili C1-C4 oppure R' ed R'' uniti tra loro formano eterocicli a 5 o 6 termini eventualmente sostituiti; gruppi $\text{NHSO}_2\text{R}^{\text{v}}$ dove R^{v} è scelto tra H e gruppi alchilici C1-C4 lineari o ramificati; ancor più preferibilmente R_2 ed R_3 uguali o diversi tra loro sono scelti tra idrogeno, metile, etile, propile, isopropile, n-butile, isobutile, sec-butile, ter-butile, NO_2 , OCH_3 , NHSO_2CH_3 , 1,4-N-alchil-piperazinil-sostituiti.

Preferibilmente il solvente organico è scelto tra toluene, xileni, eptano, tetraidrofurano o loro miscele, più preferibilmente toluene.

Preferibilmente l'ammina terziaria è scelta tra trietilammina, tributilammina, di-isopropiletil ammina, triottil ammina o loro miscele, più preferibilmente trietilammina.

Preferibilmente la temperatura è compresa tra 170°C e 210°C ; più preferibilmente tra 180°C e 200°C , ancor più preferibilmente la temperatura è compresa tra 190°C e 200°C .

L'acido acetico è preferibilmente in quantità comprese tra 0 e 6 equivalenti; più preferibilmente tra 0.5 e 3 equivalenti; ancor più preferibilmente tra 1 e 2 equivalenti.

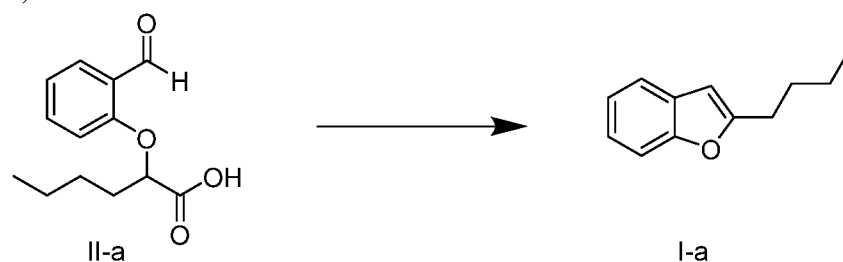
L'anidride acetica è preferibilmente in quantità comprese tra 1 e 36 equivalenti; più preferibilmente tra 6 e 18 equivalenti; ancor più preferibilmente tra 7 e 11 equivalenti.

L'ammina terziaria è preferibilmente in quantità comprese tra 0 e 6 equivalenti; più preferibilmente tra 0.5 e 3 equivalenti; ancor più preferibilmente tra 1 e 2 equivalenti.

Preferibilmente la reazione viene condotta con un tempo di residenza Rt compreso tra 5 e 30 minuti, più preferibilmente tra 6 e 15 minuti.

L'invenzione riguarda anche un processo di preparazione di 2-butil benzofurano di

formula (I-a) tramite ciclizzazione in flusso dell'acido 2-(2-formilfenossi)esanoico di formula (II-a)



in presenza di un solvente organico apolare, anidride acetica, ad una temperatura compresa tra 150°C e 220°C, con un tempo di residenza R_t compreso tra 3 e 60 minuti opzionalmente in presenza di acido acetico ed un'ammina terziaria.

Preferibilmente il solvente organico è scelto tra toluene, orto-xilene, meta-xilene e para-xilene, eptano, tetraidrofurano o loro miscele, più preferibilmente toluene.

Preferibilmente l'ammina terziaria è scelta tra trietilammina, tributilammina, di-isopropiletil ammina, triottil ammina o loro miscele, più preferibilmente trietilammina.

Preferibilmente la temperatura è compresa tra 170°C e 210°C; più preferibilmente tra 180°C e 200°C, ancor più preferibilmente tra 190°C e 200°C.

L'acido acetico è preferibilmente in quantità comprese tra 0 e 6 equivalenti; più preferibilmente tra 0.5 e 3 equivalenti; ancor più preferibilmente tra 1 e 2 equivalenti.

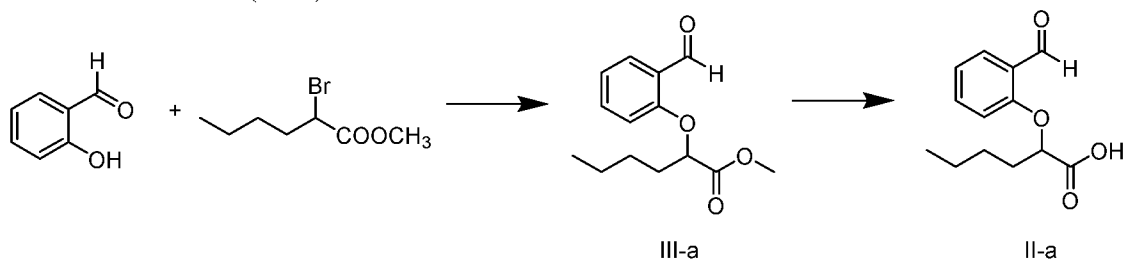
L'anidride acetica è preferibilmente in quantità comprese tra 1 e 36 equivalenti; più preferibilmente tra 6 e 18 equivalenti; ancor più preferibilmente tra 7 e 11 equivalenti.

L'ammina terziaria è preferibilmente in quantità comprese tra 0 e 6 equivalenti; più preferibilmente tra 0.5 e 3 equivalenti; ancor più preferibilmente tra 1 e 2 equivalenti.

Preferibilmente la reazione viene condotta con un tempo di residenza R_t compreso tra 5 e 30 minuti, più preferibilmente tra 6 e 15 minuti.

Un possibile schema di processo in flusso secondo l'invenzione è esemplificato in Figura 1.

Il composto di formula (II-a) viene ottenuto secondo metodi noti, preferibilmente per reazione di salicil aldeide con bromoesanoato di metile, seguita da idrolisi dell'estere metilico di formula (III-a):



Preferibilmente la reazione viene condotta in toluene in presenza di carbonato di potassio e benziltriethylammonio cloruro ad una temperatura compresa tra 65°C e 80°C, seguita da idrolisi del metilestere di formula (III-a) in presenza di NaOH.

L'invenzione riguarda inoltre un processo che comprende la trasformazione di 2-butil benzofurano, ottenuto tramite ciclizzazione in flusso dell'acido 2-(2-formilfenossi)esanoico in presenza di un solvente organico apolare, anidride acetica, opzionalmente in presenza di acido acetico e di un'ammina terziaria, ad una temperatura compresa tra 150°C e 220°C, con un tempo di residenza Rt compreso tra 3 e 60 minuti, in amiodarone.

Il processo di preparazione di amiodarone dell'invenzione comprende:

- a. la preparazione del composto (II-a) per reazione di salicil aldeide con bromoesanoato di metile, seguita da idrolisi dell'estere metilico dell'acido 2-(2-formilfenossi)esanoico;
- b. la ciclizzazione in flusso dell'acido 2-(2-formilfenossi)esanoico ottenuto nello step a) in presenza di un solvente organico apolare, anidride acetica, opzionalmente in presenza di acido acetico e di un'ammina terziaria, ad una temperatura compresa tra 150°C e 220°C, con un tempo di residenza R_t compreso tra 3 e 60 minuti a dare 2-butil benzofurano di formula (I-a)

c. la trasformazione di 2-butil benzofurano ottenuto nello step b) in amiodarone.

Preferibilmente nello step a) la reazione di salicil aldeide con bromoesanoato di metile viene condotta in toluene in presenza di carbonato di potassio e benziltriethylammonio cloruro ad una temperatura compresa tra 65°C e 80°C. Preferibilmente nello step a) l'idrolisi del metilestere viene condotta in presenza di NaOH.

Lo step b) viene effettuato secondo il processo di ciclizzazione in flusso dell'invenzione mentre lo step c) viene condotto secondo metodi noti.

Il processo dell'invenzione consente di ottenere benzofurani sostituiti con una resa superiore al 90% ed una purezza superiore al 99%, in particolare consente di ottenere 2-butil benzofurano con una resa costantemente superiore al 90% in un ampio range di condizioni sperimentali, ed una purezza superiore al 99%.

Rispetto ai processi noti, il processo dell'invenzione risulta essere più efficiente dal punto di vista economico e dell'impatto ambientale ed altamente industrializzabile. Il processo dell'invenzione presenta notevoli vantaggi poiché consente di ridurre drasticamente, fino anche a dimezzare, le quantità di anidride acetica, grazie all'utilizzo di toluene. La base inoltre è utilizzata in quantità nettamente inferiori rispetto ai metodi noti.

L'acetato di triethylammonio formato dalla miscelazione di acido acetico e ammina terziaria facilita il work up rispetto ad altri tipi di acetato utilizzati nella tecnica nota. È altresì evidente che i tempi della reazione in flusso sono nettamente inferiori e la purezza del grezzo ottenuto è paragonabile alla purezza del prodotto distillato ottenuto con processi noti. Il confronto con la medesima reazione condotta in batch (esempio 49) dimostra l'efficienza del processo in flusso dell'invenzione.

Allo scopo di meglio illustrare l'invenzione vengono ora forniti i seguenti esempi.

Esempio 1*Sintesi di metil 2-(2-formilfenossi)esanoato (III-a)*

In un pallone da 1 L vengono caricati 200,0 mL di toluene, 100,0 mL di dimetilformammide, 1,9 g (8,2 mmol) di trietil benzil ammonio cloruro e 67,9 g (491,3 mmol) di potassio carbonato, sotto atmosfera inerte. Alla miscela vengono addizionati in 60 minuti a 20-25°C 50,0 g (409,4 mmoli) di 2-idrossibenzaldeide e 25,0 mL di toluene. A questa seconda miscela vengono addizionati in 30 minuti a 20-25°C 89,9 g (429,9 mmol) di metil 2-bromoesanoato e 25,0 mL di toluene. Si scalda la miscela a 75°C e viene mantenuta a 75°C per 5 ore. Successivamente viene raffreddata a 40°C e si lava la fase organica con 2 X 200,0 mL di acqua. Si raffredda a 20-25°C e si lava con 2,1 mL di soluzione al 30% di idrossido di sodio e 50,0 mL di acqua. Infine, si lava la fase organica con 50,0 mL di acqua. La miscela contenente il composto (III-a) grezzo è utilizzata come tale per il passaggio successivo.

Esempio 2*Sintesi di acido 2-(2-formilfenossi) esanoico (II-a)*

In un pallone da 1 L vengono caricati a 20-25°C 102,5 mL di metanolo e 34,5 g (614,2 mmol) di idrossido di potassio. Alla miscela viene addizionata in 60 minuti la miscela del composto grezzo (III-a) in toluene ottenuto dall'esempio 1 e 15,4 mL di toluene. La miscela viene mantenuta 60 minuti a 20-25°C. Successivamente si elimina la fase metanolica e si carica 358,7 mL di acqua. Si elimina la fase organica e vengono caricati 47,6 mL di soluzione al 30% di HCl e 205,0 mL di toluene. Si elimina la fase acquosa e si lava la fase organica con 2 X 76,9 mL di acqua. Si carica 143,5 mL di toluene e si distillano 102,5 mL di toluene. La miscela contenente il composto (II-a) grezzo, avente purezza chimica >99,0% (HPLC), è utilizzata come tale per il passaggio successivo (resa 96,1%).

Esempi 3-44*Sintesi di 2-butil benzofurano (I-a)*

Una soluzione di acido 2-(2-formilfenossi) esanoico, preparato secondo l'esempio 2, in toluene 25,6 mL (7,0 g; 29,6 mmol di intermedio in 18,6 mL di toluene) è mantenuta in agitazione a 40°C ed è miscelata in un reattore tubulare da 4 mL (4,0 mL Tube Reactor Hastelloy) con una soluzione di trietilammina in toluene (6,6 mL) ed una soluzione di acido acetico in anidride acetica (25,2 mL). Il reattore tubulare è mantenuto a temperature tra 160°C e 210°C. Le tre soluzioni sono pompate a flussi diversi, in modo da ottenere proporzioni fra i reagenti e tempi di residenza tra 5.0 minuti e 40.0 minuti, come mostrato in Tabella 1. In uscita dal reattore tubulare la soluzione di 2-butil benzofurano grezzo è miscelata in linea con acqua (42,0 mL). Il sistema è mantenuto a 10 bar da un regolatore di pressione a valle dell'ingresso del canale con acqua. La miscela è raccolta in una beuta e la fase acquosa è separata ed estratta con 32,2 mL di toluene. Le due fasi organiche sono riunite e lavate con una soluzione di potassio carbonato (4,3 g; 31,1 mmol) in acqua (28,0 mL). Successivamente si lava la fase organica con 28,0 mL di acqua a 40°C e si concentra la miscela sottovuoto a residuo.

Tabella 1

Esempio	Rt (min)	T(°C)	eq. Ac. Acetico	eq. Trietilammina	% Resa I-a
3	40.0	190.0	2.0	2.0	75.3
4	20.0	190.0	2.0	2.0	92.9
5	30.0	175.0	4.0	4.0	89.3
6	40.0	160.0	6.0	6.0	77.0
7	20.0	160.0	6.0	6.0	72.7
8	40.0	190.0	6.0	6.0	90.0
9	20.0	160.0	2.0	2.0	75.8
10	40.0	160.0	2.0	2.0	90.6
11	20.0	190.0	6.0	6.0	95.4
12	15.0	210.0	3.0	3.0	92.8
13	15.0	190.0	3.0	3.0	88.9
14	20.0	210.0	3.0	3.0	93.1
15	22.5	186.3	2.5	2.5	93.6

Esempio	Rt (min)	T(°C)	eq. Ac. Acetico	eq. Trietilammina	% Resa I-a
16	17.5	193.8	1.5	1.5	94.2
17	15.0	197.5	1.0	1.0	95.0
18	25.0	182.5	3.0	3.0	89.6
19	12.5	201.3	0.5	0.5	93.9
20	15.0	205.0	1.0	1.0	80.6
21	10.0	197.5	1.0	1.0	89.3
22	10.0	205.0	1.0	1.0	86.7
23	12.5	201.3	1.0	1.0	94.7
24	15.0	197.5	1.0	1.0	91.7
25	10.0	197.5	1.0	1.0	93.4
26	10.0	205.0	1.0	1.0	91.5
27	7.5	205.0	1.0	1.0	92.2
28	5.0	210.0	1.5	1.5	91.5
29	15.0	190.0	1.5	1.5	92.0
30	10.0	190.0	1.0	1.0	88.7
31	5.0	210.0	1.5	1.5	85.9
32	15.0	190.0	1.5	1.5	87.7
33	10.0	200.0	1.0	1.0	86.9
34	5.0	210.0	0.5	0.5	87.0
35	15.0	210.0	0.5	0.5	82.8
36	15.0	190.0	0.5	0.5	88.9
37	5.0	190.0	0.5	0.5	85.1
38	15.0	210.0	1.5	1.5	81.7
39	5.0	200.0	1.0	1.0	88.8
40	15.0	200.0	1.0	1.0	82.2
41	5.0	190.0	1.5	1.5	87.9
42	10.0	200.0	1.0	1.0	87.5
43	10.0	200.0	0.5	0.5	86.4
44	10.0	210.0	1.0	1.0	82.7

Esempio 45

Sintesi di 2-butil benzofurano (I-a)

Una soluzione di acido 2-(2-formilfenossi) esanoico, preparato secondo l'esempio 2, in toluene 32,6 mL (7,0 g; 29,6 mmol di intermedio in 25,6 mL di toluene) è mantenuta in agitazione a 40°C ed è miscelata in un reattore tubulare da 4 mL (4,0 mL Tube Reactor Hastelloy) con anidride acetica (25,2 mL). Il reattore tubulare è mantenuto a 205°C. Le soluzioni sono pompate rispettivamente a 224,0 µL/min e 176,0 µL/min, ottenendo un tempo di residenza di 10.0 minuti. In uscita dal reattore tubulare la soluzione di 2-butil benzofurano grezzo è miscelata in linea con acqua (42,0 mL; 290,7 µL/min). Il sistema è

mantenuto a 10 bar da un regolatore di pressione. La miscela è raccolta in una beuta e la fase acquosa è separata ed estratta con 32,2 mL di toluene. Le due fasi organiche sono riunite e lavate con una soluzione di potassio carbonato (4,3 g; 31,1 mmol) in acqua (28,0 mL). Successivamente si lava la fase organica con 28,0 mL di acqua a 40°C e si concentra la miscela sottovuoto a residuo a dare 4,3 g di 2-butil benzofurano (resa 83,3%), avente purezza chimica >98,0% da analisi HPLC.

Esempio 46

Sintesi di 2-butil benzofurano (I-a)

Una soluzione di acido 2-(2-formilfenossi) esanoico, preparato secondo l'esempio 2, in toluene 32,6 mL (7,0 g; 29,6 mmol di intermedio in 25,6 mL di toluene) è mantenuta in agitazione a 40°C ed è miscelata in un reattore tubulare da 4 mL (4,0 mL Tube Reactor Hastelloy) con anidride acetica (25,2 mL). Il reattore tubulare è mantenuto a 205°C. Le soluzioni sono pompate rispettivamente a 149,5 µL/min e 117,5 µL/min, ottenendo un tempo di residenza di 10.0 minuti. In uscita dal reattore tubulare la soluzione di 2-butil benzofurano grezzo è miscelata in linea con acqua (42,0 mL; 194,0 µL/min). Il sistema è mantenuto a 10 bar da un regolatore di pressione. La miscela è raccolta in una beuta e la fase acquosa è separata ed estratta con 32,2 mL di toluene. Le due fasi organiche sono riunite e lavate con una soluzione di potassio carbonato (4,3 g; 31,1 mmol) in acqua (28,0 mL). Successivamente si lava la fase organica con 28,0 mL di acqua a 40°C e si concentra la miscela sottovuoto a residuo a dare 3,6 g di 2-butil benzofurano (resa 70,1%), avente purezza chimica >98,0% da analisi HPLC.

Esempio 47

Sintesi di 2-butil benzofurano (I-a)

Una soluzione di acido 2-(2-formilfenossi) esanoico, preparato secondo l'esempio 2, in toluene 492,8 mL (135,0 g; 571,4 mmol di intermedio in 357,8 mL di toluene) è

mantenuta in agitazione a 40°C ed è miscelata in un reattore tubulare da 4 mL (4,0 mL Tube Reactor Hastelloy) con una soluzione di trietilammina (118,8 mL; 857,1 mmol) in toluene (127,1 mL) ed una soluzione di acido acetico (49,0 mL; 857,1 mmol) in anidride acetica (486,1 mL). Il reattore tubulare è mantenuto a 195°C. Le tre soluzioni sono pompate rispettivamente a 182,3 µL/min, 90,9 µL/min e 197,8 µL/min, ottenendo un tempo di residenza di 8.5 minuti. In uscita dal reattore tubulare la soluzione di 2-butil benzofurano grezzo è miscelata in linea con acqua (810,0 mL; 299,3µL/min). Il sistema è mantenuto a 7 bar da un regolatore di pressione. La miscela è raccolta in una beuta e la fase acquosa è separata ed estratta con 621,0 mL di toluene. Le fasi organiche sono riunite e lavate con una soluzione di potassio carbonato (82,9 g; 600,0 mmol) in acqua (540,0 mL). Successivamente si lava la fase organica con 540,0 mL di acqua a 40°C e si concentra la miscela sottovuoto a residuo a dare 91,2 g di 2-butil benzofurano (resa 91,6%), avente purezza chimica >99,0% da analisi HPLC.

Esempio 48

Sintesi di 2-butil benzofurano (I-a)

Una soluzione di acido 2-(2-formilfenossi) esanoico, preparato secondo l'esempio 2, in toluene 328,5 mL (90,0 g; 380,9 mmol di intermedio in 238,5 mL di toluene) è mantenuta in agitazione a 40°C ed è miscelata in un reattore tubulare da 16 mL (16,0 mL Tube Reactor Hastelloy) con una soluzione di trietilammina (79,2 mL; 571,4 mmol) in toluene (84,7 mL) ed una soluzione di acido acetico (32,7 mL; 571,4 mmol) in anidride acetica (324,1 mL). Il reattore tubulare è mantenuto a 195°C. Le tre soluzioni sono pompate rispettivamente a 728,5 µL/min, 360,0 µL/min e 790,6 µL/min, ottenendo un tempo di residenza di 8.5 minuti. In uscita dal reattore tubulare la soluzione di 2-butil benzofurano grezzo è miscelata in linea con acqua (540,0 mL; 1197,0 µL/min). Il sistema è mantenuto a 7 bar da un regolatore di pressione. La miscela è raccolta in una beuta e la fase acquosa

è separata ed estratta con 414,0 mL di toluene. Le fasi organiche sono riunite e lavate con una soluzione di potassio carbonato (55,3 g; 400,0 mmol) in acqua (360,0 mL). Successivamente si lava la fase organica con 360,0 mL di acqua a 40°C e si concentra la miscela sottovuoto a residuo a dare 60,7 g di 2-butil benzofurano (resa 91,4%), avente purezza chimica >99,0% da analisi HPLC.

Esempio 49 - Batch

Sintesi di 2-butil benzofurano (I-a)

In un pallone da 3 L vengono caricati a 20°-25°C 110,0 g (465,6 mmol) di acido 2-(2-formilfenossi) esanoico, 396,1 mL di toluene e 396,1 mL di anidride acetica, sotto atmosfera inerte. Alla miscela vengono lentamente gocciolati 215,7 mL (3771,1 mmol) di acido acetico e successivamente vengono lentamente gocciolati 522,7 mL (3771,1 mmol) di trietilammina. Si scalda la miscela a 95°C e viene mantenuta per 11 ore. In seguito, si raffredda a 20°-25°C e vengono lentamente gocciolati 880,0 mL di acqua. Si mantiene in agitazione per 2 ore, si separa la fase acquosa e si estrae con 2 X 505,6 mL di toluene. Le tre fasi organiche sono riunite e lavate con una soluzione di potassio carbonato (135,1 g; 977,7 mmol) in acqua (440,0 mL). Successivamente si lava la fase organica con 660,0 mL di acqua a 40°C e si concentra la miscela sottovuoto a residuo a dare 47,9 g di 2-butil benzofurano (resa 59,0%), avente purezza chimica >98,0% da analisi HPLC.

Esempio 50

Sintesi di (2-butil benzofuran-3-il)(4-metossifenil)metanone

In un pallone da 1 L vengono caricati a 10°-15°C 360,0 mL di 1,2-dicloroetilene, lentamente 61,2 g (459,1 mmol) di alluminio tricloruro e 80,0 g (459,1 mmol) di 2-butil benzofurano. Dopo 15 minuti, alla miscela uniforme, vengono aggiunti 78,3 g (459,1 mmol) di 4-metossi benzoil cloruro a 10°-15°C. La miscela viene mantenuta per 2 ore a 10°-15°C. Successivamente, la miscela viene lentamente caricata in un pallone

contenente 520,0 mL di acqua in agitazione. Si carica acido cloridrico fino a pH 2. Si separa la fase acquosa e si lava con 2 X 160,0 mL di acqua. La miscela viene concentrata a pressione ridotta a residuo a dare 113,4 g di (2-butil benzofuran-3-il)(4-metossifenil)metanone (resa 80,1%).

Esempio 51

Sintesi di (2-butil benzofuran-3-il)(4-idrossifenil)metanone

In un pallone da 1 L vengono caricati a 20°-25°C 315,0 mL di toluene e 105,0 g (340,5 mmol) di (2-butil benzofuran-3-il)(4-metossifenil)metanone. Alla miscela vengono aggiunti lentamente 49,9 g (374,5 mmol) di alluminio tricloruro. Si scalda la miscela a 85°C e viene mantenuta per 4 ore. Successivamente si raffredda a 20°-25°C e viene lentamente caricata in un pallone contenente 472,5 mL di acqua in agitazione. Si carica acido cloridrico fino a pH 2. Si separa la fase acquosa e si lava con 2 X 210,0 mL di acqua. In seguito, si caricano 210,0 mL di acqua e si aggiunge idrossido di ammonio fino a pH 4-5. La fase organica viene concentrata e successivamente raffreddata a 0°C e mantenuta per 4 ore. Si filtra il solido bianco e si secca a 65°C per 24 ore a pressione ridotta. Si ottengono 85,5 g di (2-butil benzofuran-3-il)(4-idrossifenil)metanone (resa 85,3%).

Esempio 52

Sintesi di (2-butil benzofuran-3-il)(4-idrossi-3,5-diiodiofenil)metanone

In un pallone da 1 L vengono caricati 425,0 mL di etanolo e 50,0 g (169,9mmol) di (2-butil benzofuran-3-il)(4-idrossifenil)metanone a 20°-25°C. La miscela è scaldata a 50°C in 60 minuti e a completa dissoluzione vengono caricati 42,3 g (305,8 mmol) di potassio carbonato e 92,7 g (365,2 mmol) di iodio. La miscela viene scaldata a riflusso e mantenuta 6 ore. Si raffredda e successivamente si distilla il solvente a pressione ridotta. In seguito, vengono caricati 300,0 mL di toluene. Si scalda a 80°C e a completa dissoluzione si lava con 3 X 85,0 mL di acqua. La fase organica viene concentrata e successivamente

raffreddata a 0°C e mantenuta per 4 ore. Si filtra il solido bianco e si secca a 80°C per 12 ore a pressione ridotta. Si ottengono 85,1 g di (2-butil benzofuran-3-il)(4-idrossi-3,5-diiodiofenil)metanone (resa 91,7%).

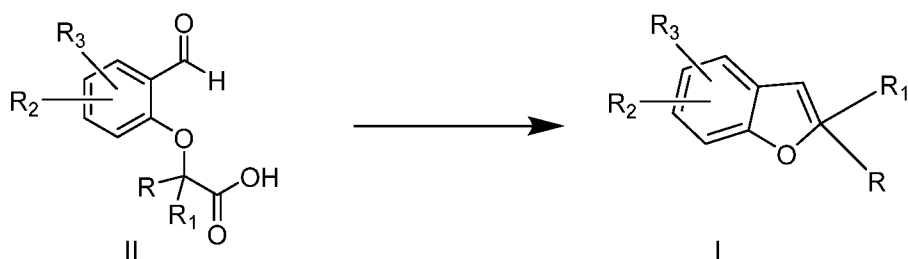
Esempio 53

Sintesi di (2-butil benzofuran-3-il)(4-(2-(dietilammino)etossi)-3,5-diiodiofenil)-metanone

In un pallone da 1 L vengono caricati 400,0 mL di toluene e 80,0 g (146,5 mmol) di (2-butil benzofuran-3-il)(4-idrossi-3,5-diiodiofenil)metanone. La miscela è scaldata in 60 minuti a 60°C e a completa dissoluzione vengono caricati 32,8 g (190,4 mmol) di 2-(dietilammino) etil cloruro cloridrato, 40,5 g (293,0 mmol) di potassio carbonato e 58,0 mL di acqua. La miscela è scaldata a riflusso e mantenuta per 9 ore. Successivamente si raffredda a 20°-25°C, si separa la fase acquosa e si lava con 3 X 58,0 mL di acqua. In seguito, vengono caricati sulla fase organica 4,0 g di carbone e si scalda a riflusso. Si mantiene a riflusso fino a completa decolorazione e si filtra. La fase organica viene concentrata e successivamente raffreddata a 0°C e mantenuta per 4 ore. Si filtra il solido bianco e si secca a 80°C per 12 ore a pressione ridotta. Si ottengono 88,4 g di (2-butil benzofuran-3-il)(4-(2-(dietilammino)etossi)-3,5-diiodiofenil)metanone (resa 93,5%).

RIVENDICAZIONI

1. Processo per la preparazione di benzofurani 2-sostituiti, caratterizzato dal fatto che comprende la ciclizzazione dell'acido 2-(2-formilfenossi)alcanoico di formula (II) a dare il benzofurano di formula (I) effettuata in flusso in presenza di un solvente organico apolare, anidride acetica, ad una temperatura compresa tra 150°C e 220°C, con un tempo di residenza R_t compreso tra 3 e 60 minuti, opzionalmente in presenza di acido acetico e di un'ammina terziaria:



in cui R ed R_1 , uguali o diversi tra loro, sono scelti tra H; alchili C1-C6 lineari o ramificati eventualmente sostituiti con gruppi amminici $NR'R''$ dove R' ed R'' uguali o diversi tra loro sono scelti tra H e alchili C1-C4 lineari o ramificati oppure R' ed R'' uniti tra loro formano cicloalchili C3-C6 eventualmente sostituiti, eterocicli a 5 o 6 termini eventualmente sostituiti; gruppi COR''' o $C(OH)R'''$ dove R''' è scelto tra H e alchili C1-C4 lineari o ramificati eventualmente sostituiti, cicloalchili C3-C6 eventualmente sostituiti, eterocicli a 5 o 6 termini eventualmente sostituiti; gruppi benzile, gruppi fenili, eventualmente sostituiti con gruppi alchilici C1-C4 lineari o ramificati, alogeni, gruppi ossidrilici, gruppi alcossi C1-C4 lineari o ramificati, gruppi amminici $NR'R''$ dove R' ed R'' hanno i significati sopra riportati; oppure R ed R_1 uniti tra loro formano cicloalchili C3-C6 eventualmente sostituiti o eterocicli a 5 o 6 termini eventualmente sostituiti;

R_2 ed R_3 uguali o diversi tra loro, sono scelti tra H; alchili C1-C4 lineari o ramificati eventualmente sostituiti con gruppi amminici $NR'R''$ dove R' ed R'' hanno i significati

sopra riportati; gruppi OR^{iv} dove R^{iv} è scelto tra H, alchili C1-C4 lineari o ramificati eventualmente sostituiti; alogeni; gruppi amminici $NR'R''$ dove R' ed R'' hanno i significati sopra riportati; NO_2 ; gruppi $NHSO_2R^v$ dove R^v è scelto tra H e gruppi alchilici C1-C4 lineari o ramificati; COR''' o $C(OH)R'''$ dove R''' ha i significati sopra riportati.

2. Processo secondo la rivendicazione 1 in cui:

- il solvente organico è scelto tra toluene, xileni, eptano, tetraidrofurano, o loro miscele;
- l'ammina terziaria è scelta tra trietilammina, tributilammina, di-isopropiletil ammina, triottil ammina o loro miscele;
- la temperatura è compresa tra 170°C e 210°C;
- la quantità di acido acetico è compresa tra 0 e 6 equivalenti;
- la quantità di anidride acetica è compresa tra 1 e 36 equivalenti;
- la quantità di ammina terziaria è compresa tra 0 e 6 equivalenti;
- il tempo di residenza R_t è compreso tra 5 e 30 minuti;
- R ed R_1 uguali o diversi tra loro sono scelti tra idrogeno, alchili lineari C1-C4, eventualmente sostituiti con gruppi amminici $NR'R''$ dove R' ed R'' uguali o diversi tra loro sono scelti tra H e alchili C1-C4; gruppi COR''' o gruppi $C(OH)R'''$ dove R''' è scelto tra H, alchili C1-C4 eventualmente sostituiti con gruppi $NR'R''$ dove R' ed R'' sono scelti tra H e alchili C1-C4 lineari o ramificati; oppure R ed R_1 uniti tra loro formano cicloalchili C3-C6 eventualmente sostituiti o eterocicli al 5 o 6 termini eventualmente sostituiti;
- R_2 ed R_3 uguali o diversi tra loro, sono scelti tra H, alogeni, NO_2 , OR^{iv} dove R^{iv} è scelto tra H, alchili C1-C4 lineari o ramificati eventualmente sostituiti con gruppi amminici $NR'R''$ dove R' ed R'' uguali o diversi tra loro sono scelti tra H e alchili C1-C4 oppure R' ed R'' uniti tra loro formano eterocicli a 5 o 6 termini

eventualmente sostituiti; gruppi NHSO_2R^v dove R^v è scelto tra H e gruppi alchilici C1-C4 lineari o ramificati.

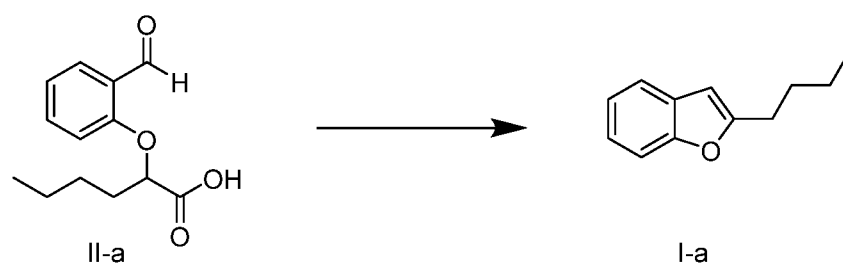
3. Processo secondo la rivendicazione 1 o 2 in cui:

- il solvente organico è toluene;
- l'ammina terziaria è trietilammina, in quantità compresa tra 0.5 e 3 equivalenti;
- la temperatura è compresa tra 180°C e 200°C;
- la quantità di acido acetico è compresa tra 0.5 e 3 equivalenti;
- la quantità di anidride acetica è compresa tra 6 e 18 equivalenti;
- il tempo di residenza R_t è compreso tra 6 e 15 minuti;
- R ed R1 uguali o diversi tra loro sono scelti tra idrogeno, metile, etile, propile, isopropile, n-butile, isobutile, sec-butile, ter-butile, 4,5-diidro-1H-imidazolil, (4-clorofenil)metil-1-ol, CONH_2 , 3-metossi-5-metilcicloes-2-en-1-one, $(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 2-(2-(piridin-3-ilmetil)quinuclidin-3-il)etan-1-one;
- R_2 ed R_3 uguali o diversi tra loro sono scelti tra idrogeno, metile, etile, propile, isopropile, n-butile, isobutile, sec-butile, ter-butile, NO_2 , OCH_3 , NHSO_2CH_3 , 1,4-N-alchil-piperazinil-sostituiti.

4. Processo secondo le rivendicazioni da 1 a 3 in cui:

- la quantità di ammina terziaria è compresa tra 1 e 2 equivalenti;
- la temperatura è compresa tra 190°C e 200°C;
- la quantità di acido acetico è compresa tra 1 e 2 equivalenti
- la quantità di anidride acetica è compresa tra 7 e 11 equivalenti.

5. Processo secondo le rivendicazioni da 1 a 4 per la preparazione di 2-butil benzofurano di formula (I-a) tramite ciclizzazione in flusso dell'acido 2-(2-formilfenossi)esanoico di formula (II-a)



in presenza di un solvente organico apolare, anidride acetica, ad una temperatura compresa tra 150°C e 220°C, con un tempo di residenza Rt compreso tra 3 e 60 minuti opzionalmente in presenza di acido acetico e di un'ammina terziaria.

6. Processo secondo la rivendicazione 5 in cui

- il solvente organico è scelto tra toluene, xileni, eptano, tetraidrofurano, o loro miscele;
- l'ammina terziaria è scelta tra trietilammina, tributilammina, di-isopropiletil ammina, triottil ammina o loro miscele, in quantità comprese tra 0 e 6 equivalenti;
- la temperatura è compresa tra 170°C e 210°C;
- la quantità di acido acetico è compresa tra 0 e 6 equivalenti;
- la quantità di anidride acetica è compresa tra 1 e 36 equivalenti.

7. Processo secondo la rivendicazione 6 in cui:

- il solvente organico è toluene;
- l'ammina terziaria è trietilammina;
- la temperatura è compresa tra 180°C e 200°C;
- la quantità di acido acetico è compresa tra 0.5 e 3 equivalenti;
- la quantità di anidride acetica è compresa tra 6 e 18 equivalenti;
- la quantità di ammina terziaria è compresa tra 0.5 e 3 equivalenti;
- il tempo di residenza Rt compreso tra 5 e 30 minuti.

8. Processo secondo le rivendicazioni 5-7 che comprende ulteriormente la trasformazione di 2-butil benzofurano in amiodarone.

9. Processo secondo la rivendicazione 8 che comprende ulteriormente la preparazione del composto (II-a) per reazione di salicil aldeide con bromoesanoato di metile, seguita da idrolisi dell'estere metilico dell'acido 2-(2-formilfenossi)esanoico.

10. Processo secondo la rivendicazione 9 in cui la reazione di salicil aldeide con bromoesanoato di metile viene condotta in toluene in presenza di carbonato di potassio e benziltriethylammonio cloruro ad una temperatura compresa tra 65°C e 80°C e l'idrolisi del metilestere viene condotta in presenza di NaOH.

Milano, 14 dicembre 2021

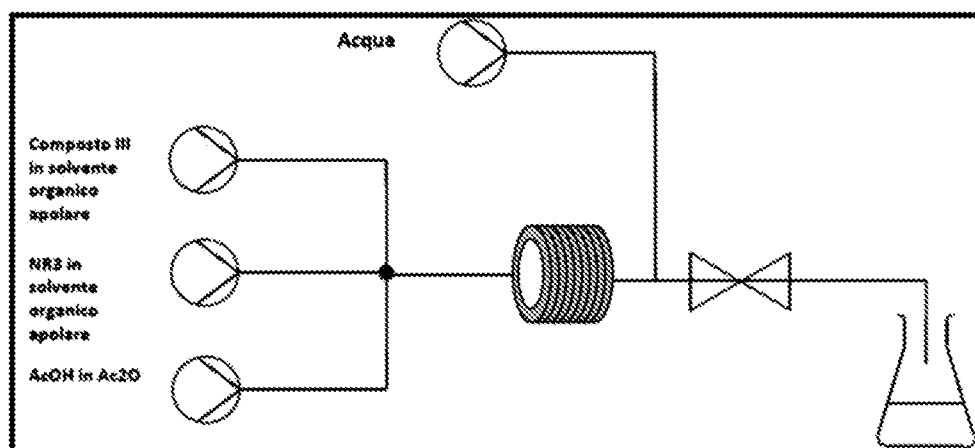


Figura 1