

164786

164786

PATENTE DE INVENCION

que por 20 años, para España y sus Posesiones, se solicita a favor de la Casa KNOLL A.G. CHEMISCHE FABRIKEN, de nacionalidad alemana, domiciliado en LUDWIGSHAFEN a.Rh. (Alemania), por :
"UN PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE ACIDO FENILACETICO DE NÚ-
5 OLEO SUSTITUIDO". -----



Memoria descriptiva

Se ha comprobado que el ácido 3-fluor-4-oxi-fenilacético, sus derivados O-alkílicos y respectivamente sus sales ejercen una influencia muy favorable sobre los fenómenos de hiperfunción de la glándula tiroides. Estas sustancias son perfectamente tolerables por su atoxicidad e influyen de la manera
5 más favorable sobre el metabolismo básico y la frecuencia del pulso.

Se obtienen por distintos procedimientos los nuevos compuestos que se emplean convenientemente en terapia en la forma
10 de su sales alcalinas. Así, por ejemplo, el cianuro de 3-fluor-

4-alkoxi-bencilo puede ser saponificado con ácido sulfúrico obteniéndose ácido fluor-alkoxi-fenilacético, pudiéndose eventualmente desdoblar en una segunda fase el grupo alkoxílico mediante tratamiento con ácido bromhídrico. Si desde un principio se emplea para la saponificación, por ejemplo, ácido bromhídrico-éter acético glacial, se obtiene el ácido 3-fluor-4-oxi-fenil-acético en una sola operación.

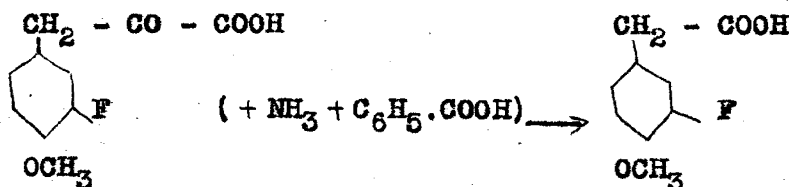
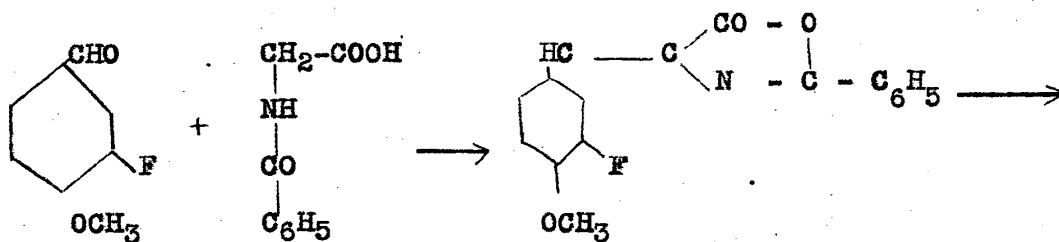
Se puede partir además de los correspondientes ácidos mandélicos, y respectivamente de los cianuros del ácido mandélico, de grupo hidroxílico sustituido o sin sustituir, que son reducidos por métodos conocidos, por ejemplo con ácido yodhídrico, en una sola operación y saponificados en ácido 3fluor-4-oxifenil-acético. La reducción puede realizarse también con un cianuro de ácido mandélico O-acilado, por ejemplo por hidrogenación catalítica.

Otro procedimiento para la obtención de los nuevos compuestos parte de los correspondientes ácidos halogénicos α -fenil-acéticos, que pueden fácilmente ser reducidos a los/ácidos fenilacéticos sustituidos exentos de halógeno, y ser saponificados.

La sucesión de las diferentes operaciones puede ser distinta ; en primer lugar, conservando el grupo CN, se puede hacer empezar la reducción en el átomo de carbono contiguo CN (por ejemplo sustituyendo Cl, OH u O-acilo con H), verificándose después la saponificación del grupo CN en COOH ; también pueden ejecutarse las reducciones anteriormente mencionadas una vez que esté ya formado el grupo carboxílico.

Otra posibilidad de obtención de los compuestos según la invención consiste en el tratamiento con lejía alcalina y agua oxigenada de las azlactonas obtenidas de 3-fluor-4-oxi- y respectivamente -alkoxi-benzaldehídos con ácidos hipúricos. Esta reacción se desarrolla según el siguiente esquema de fórmulas :





Ejemplos :

45 1). Se hacen hervir con reflujo, durante unos 45 minutos, 50 g de cianuro de 3-fluor-4-metoxibencilo con una mezcla de 36 cmc. de ácido sulfúrico concentrado, 36 cmc. de agua y 36 cmc. de ácido acético-glacial. El nitrilo se disuelve con color rojo-naranja. Se deja luego enfriar la mezcla y se vierte en unos 200 cmc. de agua helada. El ácido 3-fluor-4-metoxifenil-acético se separa en forma de cristales blanco-amarillentos que, una vez redisueltos de agua, eventualmente con tratamiento con carbón animal, tienen su punto de fusión a 115°. Rendimiento : el 85% de la teoría.

50 2). Se hacen hervir con reflujo, durante 4 horas, 35,5 g, de ácido 3-fluor-4-metoxifenilacético con 200 cmc. de ácido bromhídrico al 48%. A continuación se condensa el ácido bromhídrico hasta unos 55 25 cmc. luego se vuelve a añadir agua hasta alcanzar la mitad del matraz y se vuelve a destilar otra vez. Se disuelve en un poco de agua caliente el residuo, consistente en cristales de color moreno, se trata con carbón animal y se deja cristalizar en el armario frigorífico. Se filtran por aspiración los cristales, se lavan con un poco de agua helada y se vuelven a disolver otra vez 60 de agua. F. 142°. Rendimiento : 30,5 g = 93% de la teoría.

3). Se hacen hervir con reflujo, durante 11 horas, 200 g de cianuro de 3-fluor-4-metoxibencilo con 600 cmc. de ácido bromhídrico (48%) y 400 cmc. de ácido acético glacial. A continuación se con-



65 densa la mezcla a 1/3 aproximadamente del volumen y se deja re-
posar varias horas en hielo. Se filtran por aspiración los cris-
tales que se han formado, se lavan con un poco de agua helada y
se vuelven a recrystalizar de un poco de agua caliente ; F. 129-
131°. Se condensan las lejías madres y se recrystalizan varias
70 veces los cristales obtenidos hasta alcanzar el F. 132°. Rendi-
miento ; 80% de la teoría.

4). Obtención de la azlactona : se mezclan bien 20 g. de 3-fluor-
4-metoxi-benzaldehído, 28 g. de ácido hipúrico, 10 g. de acetato
de sodio recientemente deshidratado y 50 cmc. de anhídrido del
75 ácido acético y se calientan en el refrigerador de reflujo, du-
rante 1 hora aproximadamente, en baño de maría. La mezcla, ini-
cialmente muy flúida, adquiere a los pocos minutos unacoloración
amarilla y por fin se solidifica. Una vez enfriada, se filtra por
aspiración, se extrae por lavado con acetona la lejía madre de
80 color oscuro, se calienta la azlactona con agua, se filtra por
aspiración y se seca. La azlactona, que es difícilmente soluble
en todos los disolventes corrientes, forma agujas amarillas de F.
208°. Rendimiento : 28,3 g = 73, 4% de la teoría.



Se hacen hervir con reflujo, durante 6 horas, 15 g de azlac-
85 tona con 150 cmc. de solución de sosa cáustica al 10%. A conti-
nuación, se enfría con hielo la solución y se mezcla lentamente,
agitándola, con 9 cmc. de agua oxigenada al 30% diluída con la
misma cantidad de agua, a una temperatura no superior a los 10°.
Se deja conducir la oxidación en reposo a temperatura ambiente,
90 se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se extrae con
éter el ácido. Se seca sobre sulfato de sodio la solución en éter,
se destila y se eterifica el residuo calentándolo hasta la ebulli-
ción, con reflujo, durante 5 horas, con 70 cmc. de metanol absolu-
to y 1,5 cmc. de ácido sulfúrico concentrado. A continuación se
95 separa por destilación el metanol, se disuelve el residuo en éter,
se agita la solución en éter con sosa, se seca sobre sulfato de

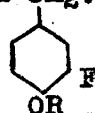
100 sodio, se separa por destilación y se destila fraccionadamente el residuo. Con un Kp.₁₂ 75° el metiléster del ácido benzóico se transforma en una cantidad de 5,5 g. Luego, se eleva la temperatura a 150° y se separa por destilación el metiléster del ácido 3-fluor-4-metoxi-fenilacético. Rendimiento : 8,0 g = 80% de la teoría (referido a la azlactona).

105 Se hacen hervir con reflujo, durante 9 horas, 8,0 g. de metiléster del ácido 3-fluor-4-metoxi-fenilacético con 54 cmc. de ácido bromhídrico al 66% y 36 cmc. de ácido acético glacial. A continuación se separa por destilación en el vacío, se diluye el residuo en éter y se agita con un poco de agua. Se seca con sulfato de sodio la solución en éter, se filtra por destilación y se recristaliza de agua el residuo. Rendimiento : 6,0 g. = 87,5% de la teoría. Una vez redisuelto otra vez de agua, el producto revela el correcto punto de fusión (F. 132°).

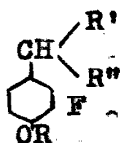
NOTA

Se reivindican como de la propia y nueva invención la propiedad y explotación exclusivas de :

115 1). Un procedimiento de fabricación de ácidos fenilacéticos de núcleo sustituido de la fórmula general CH_2COOH , en que R in-



dica hidrógeno o un grupo alquilo, caracterizado por saponificarse compuestos de la fórmula



120 geno, un grupo alquilo o acilo, R' hidrógeno, hidroxilo, O-acilo o halógeno y R'' CN o COOH, y respectivamente someterse a una simultánea o sucesiva reducción, con una sucesión cualquiera de ambas últimas operaciones.

2). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por desdoblarse en los correspondientes ácidos fenilacéticos las az-



125

lactonas obtenidas de 3-fluor-4-oxi- y respectivamente alcoxi-
benzaldehydos mediante la simultánea acción de lejía alcalina
y de agentes oxidantes.

3). Procedimiento según las anteriores reivindicaciones, carac-
terizado por constituir esencialmente :

130

"UN PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN DE ÁCIDO FENILACÉTICO DE
NÚCLEO SUSTITUIDO". - - - - -

Consta la presente memoria descriptiva de seis hojas nume-
radas y mecanografiadas en una sola cara.

Madrid, 9 de febrero de 1944.

RODOLFO DE LA TORRE
R. P.

