

277135



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud
d e

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 8 de Mayo de 1962, con el Núm. 277.135

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de INSTITUTO DE ANGEL I S.p.A., entidad italiana,
establecida en Via Serio 15, Milan, Italia, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES DEL ACI-
DO FARNESILACETICO"

Este invento se refiere a nuevos ésteres de interés
farmacológico.

Hemos encontrado que los ésteres de ácido farnesilá
cético poseen una pronunciada actividad anti-úlceras tanto
5 en aplicaciones preventivas como curativas. Así, por ejem
plo, estos compuestos muestran una acción favorable con--
tra úlceras experimentales gastro-duodenales (úlceras his-
tamina-antihistamina en el cobayo; úlcera de ayuno en la
rata; úlcera de reserpina en la rata; úlcera de restric--
10 ción en la rata). En tales experimentos, los compuestos -



son efectivos a dosis que están comprendidas entre 1,25 - mg. y 50 mg/kg, según el compuesto y la clase de úlcera.

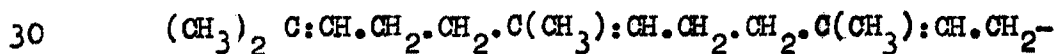
5 La actividad anti-úlcerosa no parece estar relacionada con efectos miospasmolíticos, anticolinérgicos, ganglio plégicos o anti-histamínicos. En cuanto se refiere a tales efectos, los más activos de entre estos compuestos parecen ser unas 10 veces menos efectivos que la papaverina, o -- 2500 veces menos efectivos que la atropina, o 1300 veces menos efectivos que la difenilhidramina, o 125 veces me-- 10 nos efectivos que el exametonio. No poseen actividad analgésica en la rata (prueba de placa caliente) y no influyen en la secreción gástrica en ratas. Los nuevos compuestos no parece que actúen únicamente de modo tópico sobre la úlcera, sino que actúan también con los mismos resultados favorables por vía oral y parenteral.

15 Los nuevos compuestos poseen, además, una relación terapéutica marcadamente favorable de actividad anti-úlcerosa a toxicidad (DL_{50} i.p. > 2 gr/kg en ratones). Las -- pruebas sugieren que estos ésteres tienen una actividad -- 20 protectora y restauradora sobre membranas mucosas y epitelios. Ensayos clínicos en seres humanos indican que estos compuestos son activos frente a úlcera gástrica, úlcera duodenal y otras enfermedades en las que es afectada la -- mucosa del tracto gastro-intestinal (tal como gastritis, -- 25 colitis, etc.).

Los nuevos compuestos pueden representarse por la fórmula general



(en la que A representa el grupo farnesilo





y R representa un grupo orgánico).

El grupo R puede ser, por ejemplo, un grupo alcohol, alqueno, alquino, cicloalcohol, arilo, aralcohol, - aralqueno o heterocíclico. Los grupos alcohol son preferiblemente metilo, etilo, propilo, butilo, amilo normal o isoamilo, 3,7-dimetil-octilo, 3,7,11-trimetil-dodecilo, dodecilo, laurilo, etc. y grupos alqueno, que pueden tener más de un doble enlace, incluyen, por ejemplo, alilo, geranilo, fitilo y farnesilo. Los grupos alquino pueden ser, por ejemplo, propargilo o grupos propargilo sustituidos por alcohol. Entre los grupos cicloalcohol se incluyen, por ejemplo, ciclohexilo y metil-ciclohexilo. Los grupos arilo incluyen, por ejemplo, fenilo, tolueno, carvacrilo, etc. y los grupos aralcohol y aralqueno pueden ser, por ejemplo, bencilo, cinamilo o estirilo. Los grupos heterocíclicos incluyen, por ejemplo, grupos furfurilo.

Son compuestos particularmente preferidos de acuerdo con el invento, gracias a su valiosa actividad anti-úlcerosa, los siguientes: farnesil-acetato de etilo, farnesil-acetato de butilo normal, farnesil-acetato de ciclohexilo, farnesil-acetato de alilo, farnesil-acetato de geranilo, farnesil-acetato de farnesilo, farnesil-acetato de fitilo, farnesil-acetato de carvacrilo, farnesil-acetato de cinamilo y farnesil-acetato de propargilo.

Los nuevos compuestos pueden formularse para administración de acuerdo con el invento en unión de vehículos o excipientes farmacéuticos adecuados. Para administración parenteral, pueden formularse estos compuestos en forma líquida, p.ej: con agua estéril, solución salina, - un aceite inyectable, p.ej: aceite de cacahuete, o un é-



ter de glicol o alcohol de un ácido graso, con aditivos, --
 si se desea, tal como estearato de aluminio o agentes --
 emulsificantes o de suspensión. Para administración oral,
 los compuestos pueden presentarse en forma de tabletas, -
 5 cápsulas, sellos, jarabes, elixires etc., usando coadyuvan
 tes corrientes, p.ej: excipientes para tabletas, o en el
 caso de preparaciones líquidas, agentes saporíferos, con-
 servadores, edulcorantes y/u otros agentes. Para adminis-
 tración tópica, el vehículo puede contener, por ejemplo,-
 10 excipientes hidrófilos grasos. Para administración rectal,
 el vehículo puede ser una base de supositorios, p.ej: man
 teca de cacao o un glicérido.

Los compuestos en cuestión se presentan preferible-
 mente en forma de unidades de dosificación, estando adap-
 15 tada cada unidad de dosificación para suministrar una do-
 sis simple de ingrediente activo, y conteniendo preferible
 mente entre 10 y 100 mg. de un compuesto de acuerdo con -
 el invento.

Las formas preferidas de unidades de dosificación -
 20 de acuerdo con el invento son tabletas, cápsulas, suposi-
 torios, y ampollas de solución inyectable.

Los compuestos de acuerdo con el invento pueden pre-
 pararse mediante varias reacciones de esterificación, por
 ejemplo, por cualquiera de los siguientes métodos que cong-
 25 tituyen características adicionales del invento:

1.- Reacción de un compuesto de la fórmula general



con un compuesto RY (donde A y R tienen las significacio-
 30 nes dadas arriba y X e Y son grupos reactivos capaces de

277153



reaccionar entre sí con formación de un compuesto de la fórmula general $A. CH_2 COOR$).

Se verá que la reacción anterior puede realizarse usando diferentes pares de reaccionantes, por ejemplo (a) el ácido $A. CH_2 -COOH$ y un compuesto ROH; (b) un anhídrido simétrico o mixto derivado del ácido $A. CH_2 -COOH$ y un compuesto ROH; (c) el ácido $A. CH_2 -COOH$ y un compuesto diazotifánico $Q. N_2$, donde Q es un grupo alquilideno; (d) del haluro de ácido $A. CH_2 CO-Hal.$ y un compuesto R.OH; (e) una sal del ácido $A. CH_2 -COOH$ y un derivado reactivo del compuesto ROH, p.ej: un haluro, sulfonato o sulfato y (f) transesterificación de un éster del ácido $A. CH_2 -COOH$ con un compuesto R.OH.

Las diferentes reacciones se discuten detalladamente bajo los epígrafes (a) - (f) más adelante.

(a) Reacción de ácido farnesilacético (es decir, $X=OH$) con compuestos ROH (es decir $Y=OH$), donde R tiene las significaciones dadas arriba, preferiblemente en presencia de un catalizador de esterificación, p.ej: un ácido tal como sulfúrico, clorhídrico, o p-toluenosulfónico o un ácido de Lewis tal como trifluoruro de boro o cloruro de cinc. La reacción se realiza preferiblemente en un disolvente inerte que, ventajosamente, es un líquido, tal como por ejemplo, benceno, tolueno, xileno o nitrobenceno, que forma un azeotropo con agua y ayuda a la separación del agua formada en la reacción.

(b) Reacción de anhídrido farnesilacético simétrico (X es un grupo aciloxi $A.CO.O$, A= farnesilo) o de anhídridos mixtos de ácido farnesilacético ($X = R'.CO.O$, R' es un grupo orgánico) con compuestos ROH (es decir, $Y=OH$), don-



de R tiene la significación dada arriba. Si se desea, la reacción puede realizarse en presencia de un disolvente - inerte tal como un disolvente hidrocarbonado o hidrocarburo clorado, p.ej: benceno, tolueno, tetracloruro de carbono, tetracloroetano, etc. o un éter, p.ej: éter dietílico tetrahidrofurano, etc. Puede haber también presentes catalizadores, p.ej: ácidos tal como ácido sulfúrico o clorhídrico, ácidos de Lewis como trifluoruro de boro o cloruro de cinc, sustancias básicas inorgánicas tal como acetato sódico o bases orgánicas terciarias, por ejemplo, piridina.

(c) Reacción de un compuesto diazoalifático de la fórmula general $Q.N_2$, tal como un diazoalcano, p.ej: diazometano, con ácido farnesilacético, preferiblemente en presencia de un disolvente inerte, tal como un éter, p.ej: éter dietílico o tetrahidrofurano. Aquí, X es un grupo hidroxilo, Y es un grupo diazo y Q es un grupo alquilideno.

(d) Reacción de un haluro de ácido, preferiblemente el cloruro, de ácido farnesilacético, con un compuesto R-OH donde R tiene la significación dada arriba, preferiblemente en presencia de un agente fijador de ácido, tal como una base orgánica terciaria, p.ej: una base amina terciaria tal como trietilemina o dimetilanilina o una base heterocíclica tal como piridina o quinolina o una sustancia básica inorgánica, tal como un carbonato, bicarbonato o, hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, p.ej: bicarbonato sódico, carbonato potásico o hidróxido cálcico. La reacción puede realizarse si se desea en presencia de un disolvente inerte, por ejemplo de la clase indicada en

(b) anteriormente. También es posible, frecuentemente,



usar un exceso del compuesto ROH o de la base orgánica como disolvente cuando éstos son líquidos a temperatura ambiente o ligeramente elevada. En esta reacción, X es halógeno e Y es hidroxilo.

5 (e) Reacción de haluros, sulfatos o sulfonatos derivados del compuesto ROH con sales de ácido farnesilacético, p. ej: sales de plata o de metal alcalino, preferiblemente - en presencia de bases orgánicas terciarias, tal como trietilamina, dimetilamina, piridina o quinolina. La reacción
10 se realiza preferiblemente en solución o suspensión en un disolvente inerte, tal como un disolvente hidrocarbonado, p.ej: benceno, tolueno, hexano, etc., un éter, p.ej: éter dietílico, dioxano, etc. o un éster, p.ej: carbonato dietílico. En esta reacción el compuesto RY es un haluro, -- sulfato o sulfonato derivado del compuesto R.OH y X es un grupo OM, siendo M, por ejemplo, un átomo de plata o me--
15 tal alcalino.

(f) Transesterificación de otros ésteres de ácido farnesilacético por reacción con compuestos ROH, donde R tiene -
20 la significación anterior, estando ventajosamente ROH en exceso. Preferiblemente, se encuentra presente un catalizador, a ser posible un ácido fuerte tal como sulfúrico, - o clorhídrico o p-toluenosulfónico o una base, p. ej: un alcóxido de metal alcalino, etc. En esta reacción, X es -
25 un grupo OR' (donde R' es un grupo orgánico que es diferente del grupo R del compuesto R.OH e Y es un grupo hidroxilo).

2. Hidrólisis parcial de un diéster de ácido farnesilmalónico, por ejemplo el éster dietílico, de la fórmula A.CH.
30 (COOR)₂, p.ej: con un hidróxido de metal alcalino en al-



cohol, para dar el correspondiente monoéster de ácido farnesilmalónico de la fórmula $A.CH.(COOH).COOR$ que se descarboxila p.ej: calentando en seco o en un disolvente inerte de punto de ebullición convenientemente elevado.

- 5 3. Hidrólisis de un éster de ácido farnesil acetoacético de la fórmula $CH_3CO.CH(A)COOR$, p.ej: con un alcoholato de metal alcalino apropiado en solución en el mismo alcohol.

Para comprender mejor el invento se dan los siguientes ejemplos a título únicamente ilustrativo:

10

Ejemplo 1.

Preparación de farnesilacetato de metilo a partir de ácido farnesilacético y diazometano.

15 Sobre una solución de 5 gr. de ácido farnesilacético en 20 cc. de éter se añade lentamente una solución etérea de diazometano, hasta que el color amarillo de diazometano persiste durante 15-20 minutos. (Se necesita aproximadamente 1 gr. de CH_2N_2). Se elimina el exceso de diazometano con una traza de ácido acético y la solución etérea se lava dos veces con una solución al 10% de Na_2CO_3 , y luego con agua hasta que ha desaparecido toda reacción alcalina.

20

La solución etérea se seca sobre $MgSO_4$, se elimina el disolvente, y el residuo se destila dando 4,2 gr. del producto deseado.

25

El farnesilacetato de metilo o presenta como un líquido incoloro, que hierve a 108-110°C. a 0,08 mm Hg.

Ejemplo 2

30

Preparación de farnesilacetato de geranilo a partir de -



ácido farnesilacético y geraniol

Se calientan a reflujo durante 8 horas 24,5 gr. de ácido farnesilacético, 42,9 gr. de geraniol y 40 ml. de xileno. El agua formada se separa azeotrópicamente por medio de un aparato Markuson. Al cabo de ocho horas, cuando ya no sale más agua, se destila el xileno y el residuo se enfría y se disuelve en éter. La solución etérea se lava con Na_2CO_3 al 10% y agua, y finalmente se seca sobre MgSO_4 . Después de separar el éter, se destila el residuo bajo presión reducida, recogiendo la fracción que pasa a 165-170°C y 0,05 mm Hg. Rendimiento: 24,9 gr. del producto deseado.

Ejemplo 3.

Preparación de farnesilacetato de laurilo a partir de ácido farnesilacético y alcohol laurílico.

Se calientan a reflujo 8 gr. de ácido farnesilacético con 8,3 gr. de alcohol laurílico que contiene 3 % de HCl, durante 4 horas. El alcohol se separa por destilación lentamente, y sus últimos vestigios se separan en vacío. El residuo se disuelve en éter y la solución etérea se lava sucesivamente con agua, con Na_2CO_3 al 10%, otra vez con agua, y finalmente se seca sobre MgSO_4 . Después de separar el éter, se separa el residuo por destilación en vacío. Se recoge la fracción que pasa a 193-7°C, 0,06 mm Hg, que alcanza 8,5 gr. de un líquido incoloro.

Ejemplo 4.

Preparación de farnesilacetato de butilo normal a partir de ácido farnesilacético y butanol normal.

277135



Una mezcla de 8 gr. de ácido farnesilacético, 5 ml. de butanol normal y 0,1 gr. de ácido p-toluenosulfónico - se calienta a reflujo durante 4 horas, se destila lentamente el alcohol y sus últimos vestigios se eliminan en -
5 vacío. El residuo se disuelve en éter y la solución etérea se lava con agua, con Na_2CO_3 al 10%, y otra vez con - agua.

La solución etérea se seca sobre MgSO_4 , se separa - el éter, y el residuo se destila en vacío. Se recoge la -
10 fracción que pasa a 127-130° C/ 0,1 mm.Hg. El rendimiento es de 8,1 gr.

Ejemplo 5

Preparación de farnesilacetato de alilo a partir de ácido farnesilacético y alcohol alílico.
15

Sobre una mezcla de 10 gr. de ácido farnesilacético y 5 ml. de alcohol alílico, se añaden con enfriamiento, - 3,52 gr. de una solución de BF_3 al 45% en éter dietílico. La mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas. El alcohol se destila en vacío. El residuo se disuelve en éter y
20 la solución etérea se lava con agua, con Na_2CO_3 al 10% y otra vez con agua.

La solución etérea se seca sobre MgSO_4 , el éter se alimina y el residuo se destila en vacío. Se recoge la -
25 fracción que pasa a 116-118° C/ 0,15 mm. Hg. Rendimiento: 8,6 gr. del producto deseado.

Ejemplo 6

Preparación de farnesilacetato de geranilo a partir de an-
30 drilos:



13
I.- Se hacen pasar 2,9 gr. de ceteno por 15 gr. de ácido farnesilacético. El matraz está rodeado de hielo. Después de haber añadido el ceteno, se destila la fracción de bajo punto de ebullición. Se añaden 16,6 gr. de geraniol sobre el residuo y la mezcla se calienta a reflujo durante 11 horas.

La mezcla de reacción se diluye con éter, se lava con Na_2CO_3 al 10%, y luego con agua hasta que ésta es neutra a la fenolftaleína y finalmente se seca sobre MgSO_4 .

El éter se separa y el residuo se fracciona en vacío. La primera fracción del destilado contiene el geraniol que no ha reaccionado.

Se recogen 11,5 gr. de farnesilacetato de geraniol entre los límites de 165-168° C a 0,05 mm de Hg.

II.- Se añaden lentamente 3 gr. de cloruro de acetyllo sobre una solución de 3 gr. de piridina seca en 10 cc. de benceno seco. Se añaden 10 gr. de ácido farnesilacético en 10 cc. de benceno seco, a reflujo, durante media hora, y la mezcla se calienta a reflujo tres horas más. Después de enfriar, se separa por filtración el hidrocloreuro de piridina, se separa el disolvente por destilación y se calienta el residuo a 150°C (temperatura del baño), bajo presión reducida, durante cuatro horas. Se obtienen 9,9 gr. de anhídrido bruto. El anhídrido bruto se calienta durante 8 horas a 160° C (temperatura del baño) con 5,15 gr. de geraniol. Después de enfriar, se disuelve la masa en éter y la solución etérea se lava con Na_2CO_3 al 10%, con agua y finalmente se seca sobre MgSO_4 .

Después de separar el éter, se destila el residuo a presión reducida recogiendo la fracción que pasa a 165-170°



C. y 0,05 mm de Hg. Rendimiento: 6,3 gr. del producto deseado.

Ejemplo 7

5 (a) Preparación de farnesilacetato de plata:

Sobre una solución de 10 gr. de ácido farnesilacético en 200 ml. de NH_4OH 0,5 N, se añade, agitando, una solución de 12,8 gr. de AgNO_3 disueltos en 480 cc. de agua destilada. Se obtiene un precipitado blanco que se filtra y se lava con agua y luego con acetona. El producto se seca en vacío a temperatura ambiente sobre P_2O_5 . Rendimiento: 13,5 gr. de sal de plata.

10 (b) Preparación de farnesilacetato de etilo a partir de farnesilacetato de plata y yoduro de etilo:

15 Sobre una solución de 5 gr. de farnesilacetato de plata en 200 ml. de benceno anhidro, se añaden, agitando, 2,13 gr. de yoduro de etilo, en un plazo de unos 5 minutos. La mezcla se calienta a reflujo durante 9 horas, se enfría y se filtra la solución bencénica se lava con agua y sucesivamente con Na_2CO_3 al 10%, luego con agua, otra vez hasta que esta última esté neutra a la fenolftaleína. La solución bencénica se seca sobre MgSO_4 , se evapora y el residuo se destila a presión reducida. El farnesilacetato de etilo pasa a 114-115 $^{\circ}$ C, 0,06 mm de Hg.

25

Ejemplo 8

(a) Preparación de cloruro de farnesilacetilo

Sobre una solución de 19,3 gr. de ácido farnesilacético en 100 ml. de benceno anhidro se añaden, gota a gota, durante 40 minutos, 11,5 gr. de cloruro de tionilo en 10

30

277/55



5 ml. de benceno anhidro, con enfriamiento a 5° -10°C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y se deja en reposo durante la noche. El benceno y el exceso de SOCl_2 se separan entonces sobre un baño de agua en vacío, y el residuo se destila en vacío.

El cloruro de farnesilacetilo destila a 145-155° C., a 0,7-1 mm de Hg. El rendimiento es casi cuantitativo.

(b) Preparación de farnesilacetato de 3,7-dimetiloctilo a partir de cloruro de farnesilacetilo

10 Sobre una mezcla de 5,84 gr. de 3,7-dimetiloctanol-(1) y 4,46 gr. de dimetilánilina en 20 ml. de benceno anhidro, se añaden, gota a gota, 7 gr. de cloruro de farnesilacetilo. El tiempo de adición es unos 15 minutos.

15 La mezcla se calienta a reflujo durante 8 horas, se enfría y se diluye con 20 ml. de benceno. La solución benecénica se lava con HCl al 10%, Na_2CO_3 al 10% y luego otra vez con agua hasta que esta última es neutra a la fenolftaleína. Después de secar, se separa el disolvente, y el residuo se destila bajo presión reducida, recogiendo primero el 3,7-dimetiloctanol (1) que ha quedado sin reaccionar y luego el farnesilacetato de 3,7-dimetiloctilo deseado. El farnesilacetato de 3,7-dimetiloctilo pasa entre los límites de 183-185°C a 0,15 mm. de Hg. Rendimiento: 5,9 gr.

25

Ejemplo 9

Preparación de farnesilacetato de farnesilo a partir de cloruro de farnesilacetilo y farnesol

30 Sobre una mezcla de 9,4 gr. de farnesol y 3,4 gr. de piridina anhidra en 20 ml. de benceno anhidro se añaden

35



den, gota a gota, 8 gr. del cloruro de ácido farnesilacético. La mezcla se calienta a reflujo durante 6 horas, se enfría y se diluye con benceno.

5 La solución bencénica se lava con agua, con HCl al 10%, Na_2CO_3 al 10% y otra vez con agua hasta que esta última es neutra a la fenolftaleína. Se separa el disolvente luego y el residuo se destila a presión reducida. Se extrae el farnesol que ha quedado sin reaccionar. El éster tiene el aspecto de un líquido viscoso que tiene un olor terpénico. Se obtienen 9,1 gramos, que hierven entre 10 218-221° C/ 0,0 7 mm Hg.

Ejemplo 10

15 Preparación de farnesilacetato de isoamilo a partir de farnesilacetato de etilo por transesterificación.

Se calientan a reflujo 7,55 gr. de farnesilacetato de etilo durante 2 horas con 6,8 gr. de alcohol isoamílico saturado con HCl gaseoso. Se destila el alcohol, se disuelve el residuo en éter y la solución etérea se lava con 20 Na_2CO_3 al 10%, con agua, y luego se seca. El disolvente se separa y el residuo se destila a presión reducida. Rendimiento: 6,2 gr. del producto deseado. El farnesilacetato de isoamilo hierve a 145-149° C/ 0,1 mm de Hg.

Ejemplo 11

25 Preparación de farnesilacetato de etilo a partir de éster dietílico de ácido farnesilmalónico.

Se disuelven 50 gr. de farnesilmalonato dietílico en 50 ml. de alcohol etílico al 95%. Sobre esta solución, 30 enfriada a 5°C., se añade una solución de hidróxido potásico.



sico alcohólico (7,62 gr. de KOH en 80 ml. de etanol al - 95%). La mezcla se deja en reposo a temperatura ambiente durante 30 horas, se separa luego el alcohol en vacío en un evaporador de capa delgada, y el residuo se disuelve - en agua.

5

La solución alcalina se extrae por medio de éter y se recuperan 12,1 gr. de farnesilmalonato de dietilo. La solución se acidifica con HCl al 10% empleando un indicador de rojo congo, y se extrae de nuevo con éter. La capa etérea se lava con agua hasta que ha desaparecido el cloruro y el éter se separa. Se calienta el residuo a 150° C. a 15 mm de Hg durante 4 horas, y luego se disuelve en éter; la solución etérea se lava con Na₂CO₃ al 10% y luego con agua hasta que esta última es neutra a la fenolftaleína. La solución etérea, después de secar sobre MgSO₄, se evapora para eliminar el éter, y el residuo se destila en vacío, recogiendo la fracción que pasa a 127-130° C/ - 0,15 mm de Hg. Se obtienen 23,3 gr. de farnesilacetato de etilo.

10

15

20

Una muestra que se purificó más por destilación tenía las siguientes características: p.eb: 114-115° C/ 0,06 mm Hg.

Ejemplo 12

25

Preparación de farnesilacetato de etilo a partir de farnesilacetoacetato de etilo

Sobre una solución de 0,56 gr. de sodio en 40 ml. - de etanol absoluto, se añaden 8,4 gr. de farnesilacetoacetato de etilo, y la mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas. Se destila el alcohol, eliminando sus últimos --

30

277135

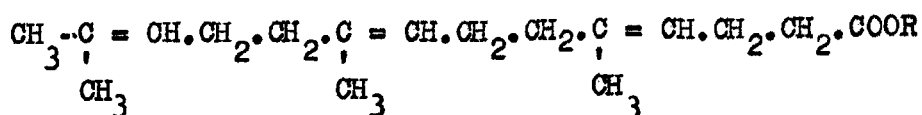


vestigios en vacío.

El residuo se disuelve en agua y se extrae con éter; la capa etérea se lava con Na₂CO₃ al 10% y se seca sobre MgSO₄. Después de separar el disolvente, se destila el residuo y se recoge la fracción que pasa a 115-120°C/ 0,09 mm de Hg. Rendimiento: 4,3 gr.

Ejemplo 13

Empleando métodos descritos en los ejemplos anteriores, pueden obtenerse los siguientes productos. Las propiedades físicas de algunos de dichos productos se dan en la tabla siguiente:



15

<u>R</u>	<u>p.eb: (° C)</u>	<u>Presión (mm Hg)</u>
Metilo	108-110°	0,08
Etilo	114-115°	0,06
Propilo	130-135°	0,1
20 Butilo normal	127-130°	0,1
isocetilo	145-149°	0,1
3,7-dimetilooctilo	183-185°	0,15
Dodecilo normal	193-197°	0,06
3,7,11-trimetildodecilo	205-209°	0,15-0,20
25 Ciclohexilo	156-161°	0,1
Alilo	116-118°	0,15
Propargilo	122-128°	0,07
Geranilo	165-168°	0,05
Farnesilo	218-221°	0,07
30 Fítico	226-230°	0,08

177135



	Fenilo	162-170a	0,15
	Bencilo	162-170a	0,25
	Carvacrilo	188-192a	0,13
	Cinamilo	195-200a	0,15
5	Furfurilo	152-156a	0,15

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 24 de Mayo de 1961, bajo el número 18.812/61 prov., se acoge a los beneficios del artículo - 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

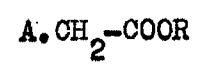
N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España por VEINTE años, son los siguientes:

15

1.- Un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general

20



en la cual A representa el grupo farnesilo
 $(CH_3)_2C=CH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot C(CH_3)=CH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot C(CH_3)=CH \cdot CH_2-$
 y R representa un grupo orgánico, en el cual un compuesto de la fórmula general $A \cdot CH_2 \cdot CO \cdot X$ se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula RY (donde A y R tienen los significados que se les dá en el punto 1 y X e Y son grupos reactivos capaces de reaccionar entre sí con formación de un compuesto de la fórmula general $A \cdot CH_2 - COOR$).

25

30

2.- Un procedimiento como se indica en el punto 1,-

277135



11.- Un procedimiento como se indica en el punto 10, en el cual el halogenuro es un cloruro.

5 12.- Un procedimiento como se indica en el punto 10 o punto 11, en el cual la reacción se realiza en presencia de un agente que se combina con ácido.

13.- Un procedimiento como se indica en el punto 12, en el cual el agente que se combina con ácido es un carbonato, bicarbonato o hidróxido de metal alcalino o alcalino-térreo, o una base orgánica terciaria.

10 14.- Un procedimiento como se indica en el punto 13, en el cual el agente que se combina con ácido es trietilamina, dimetil anilina, piridina, quinoleína, bicarbonato sódico, carbonato potásico o hidróxido cálcico.

15 15.- Un procedimiento como se indica en el punto 1, en el cual se hace reaccionar una sal de ácido farnesilacético con un halogenuro, sulfato o sulfonato de un compuesto ROH.

20 16.- Un procedimiento como se indica en el punto 15, en el cual dicha sal es una sal de metal alcalino o de plata.

17.- Un procedimiento como se indica en cualquiera de los puntos 15 y 16, en el cual la reacción se realiza en presencia de una base orgánica terciaria.

25 18.- Un procedimiento como se indica en el punto 17, en el cual la base terciaria orgánica es trietilamina, dimetil anilina, piridina o quinoleína.

19.- Un procedimiento como se indica en cualquiera de los puntos 2 a 18, en el cual la reacción se realiza en un medio disolvente inerte.

30 20.- Un procedimiento como se indica en el punto 19,



en el cual el medio disolvente es un disolvente hidrocarbónico, un éter o un éter cíclico, un disolvente hidrocarbónico halogenado o nitrado o un disolvente éster.

5 21.- Un procedimiento como se indica en el punto 20, en el cual el medio disolvente es benceno, tolueno, xileno, hexano, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, tetracloruro de carbono, tetracloroetano, nitrobenzono o carbonato de dietilo.

10 22.- Un procedimiento como se indica en el punto 1, en el cual se hace reaccionar un éster del ácido farnesilacético con un alcohol, para efectuar una transesterificación.

15 23.- Un procedimiento como se indica en el punto 22, en el cual la reacción se realiza en presencia de un catalizador.

24.- Un procedimiento como se indica en el punto 23, en el cual el catalizador es un catalizador ácido fuerte o un alcoxido de metal alcalino.

20 25.- Un procedimiento como se indica en el punto 24, en el cual el catalizador es ácido clorhídrico, sulfúrico o p-toluenosulfónico.

25 26.- Un procedimiento para la preparación de compuestos como se indica en el punto 1, en el cual un monoéster del ácido malónico de la fórmula $A.CH(COOH).COOR$ (en la cual A y R tienen los significados dados en el punto 1) es descarboxilado.

27.- Un procedimiento como se indica en el punto 26, en el cual la descarboxilación se efectúa por calentamiento.

30 28.- Un procedimiento como se indica en el punto 26

077135



o en el punto 27, en el cual la descarboxilación se realiza en un medio disolvente inerte.

5 29.- Un procedimiento como se indica en cualquiera de los puntos 26 a 28, en el cual el monoéster del ácido malónico se prepara por hidrólisis de un diéster del ácido malónico.

30.- Un procedimiento como se indica en el punto 29, en el cual la hidrólisis se realiza con un hidróxido de metal alcalino en alcohol.

10 31.- Un procedimiento para la preparación de compuestos como se indica en el punto 1, en el cual se hidroliza un éster del ácido farnesil aceto-acético de la fórmula $\text{CH}_3\text{CO.CH(A).COOR}$ (en la cual A y R tienen los significados dados en el punto 1), para dar un compuesto de la fórmula general I definida en el punto 1.

15 32.- Un procedimiento como se indica en el punto 31, en el cual la hidrólisis se realiza con un alcoxido de metal alcalino de la fórmula R.OM , en presencia de un alcohol R.OH (donde R tiene los significados dados en el punto 1 y M representa un átomo de metal alcalino).

20 33.- Un procedimiento para la preparación de ésteres del ácido farnesilacético.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

25 Esta Memoria consta de veintidós hojas escritas a -

277135



máquina por una sola cara.

Madrid, 13 JUL. 1962
Alberto de Elzaburu
Por Poder
[Handwritten signature]

G.D.S.

- 22 -

277135