

337473



MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., INC.

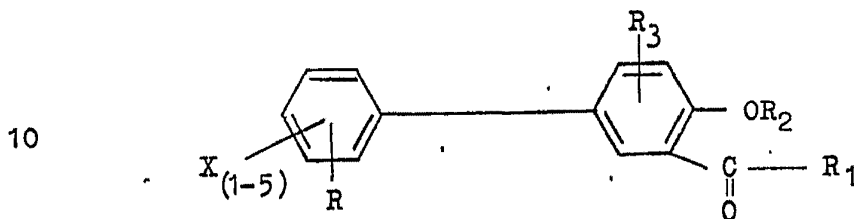
Domicilio: Rahway, New Jersey, ESTADOS UNIDOS.

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COM-
PUESTOS ACIDOS FENILBENZOICOS".

IG.



1 Este invento se refiere a nuevos compuestos bifení-
licos y a procedimientos de producción de los mismos. Más
específicamente, este invento se refiere a ácidos 5-(fe-
nil)-benzoicos sustituidos y ésteres, amidas, anhídridos
5 y sales no tóxicas de los mismos. Todavía más específica-
mente, este invento se refiere a compuestos de fórmula ge-
neral:



donde

- X₍₁₋₅₎ es halógeno (cloro, bromo, flúor y yodo), estando
X en uno o más de los átomos de carbono fenílicos;
- 15 R está seleccionado entre el grupo formado por hidró-
geno, halógeno (cloro, bromo y flúor), alquilo in-
ferior (tal como metilo, etilo, butilo, pentilo y
similares) y alcoxi inferior (tal como metoxi,
etoxi, butoxi y similares);
- 20 R₁ está seleccionado entre el grupo formado por hidro-
xilo, amino, alcoxi inferior (tal como metoxi, eto-
xi, butoxi, pentoxi y similares), alquilamino infe-
rior (metilamino, propilamino, pentilamino y simi-
lares), di(alquil inferior)amino (dimetilamino, di-
25 butilamino, propilpentilamino y similares), dial-

337473



- 1 quil(inferior)aminoalquil(inferior)amino, dial-
- quil(inferior)aminoalcoxi(inferior), hidroxial-
- coxi inferior (3-hidroxipropoxi, 2-hidroxipropo-
- 5 coxi inferior (3-hidroxipropoxi, 2-hidroxipropo-
- xi, 4-hidroxibutoxi y similares), polihidroxial-
- coxi inferior (2,3-dihidroxipropoxi, 2,3,4,5,6-
- pentahidroxihexiloxi y similares) alcoxi(infe-
- rior)alcoxi inferior (etoxietoxi), fenilalcoxi
- inferior (benciloxi, fenetoxi y similares), feno-
- xi, fenoxi sustituido (tal como alcoxi inferior,
- 10 dialquil(inferior)amino, alcanoil(inferior)ami-
- no, benciloxi-2-carboxi-4-(4'-fluorfenilo), car-
- boxi y carboalcoxi inferior), alcanoil(inferior)-
- aminoalcoxi inferior, hidrazino, hidroxilamino,
- N-morfolino, N-(4-alkuil(inferior)piperidino)-N-
- 15 [4-(hidroxialquil(inferior))-piperidino], (hi-
- droxialquil(inferior))amino y un radical aminoáci-
- do natural con unión en el N, tal como glicina,
- fenilalanina, prolina, metionina y taurina;
- R₂ está seleccionado entre el grupo formado por hi-
- 20 drógeno, alquilo inferior (tal como metilo, eti-
- lo, butilo, pentilo y similares), alcanoil infe-
- rior (tal como acetilo, propionilo, butirilo y si-
- milares) y alqueno inferior (tal como alilo, bu-
- tenilo y similares);
- 25 R₃ está seleccionado entre el grupo formado por hi-

337473



- 2 MAR 1964

1 drógeno, 3-alqueno inferior, 3- y 4-alquilo in-
 ferior, alcoxi inferior, bencilo y halógeno; las
 sales farmacéuticamente no tóxicas del ácido [ta-
 les como las sales de amonio, metales alcalinos
 5 (Na, K) y alcalino-térreos (Ca, Ba, Mg), amina,
 aluminio, hierro, colina, glucosamina y S-metil-
 metionina, piperacina, dialquil(inferior)aminoalca
 nol inferior, cloroquina, hidroxicloroquina y si-
 milares]; el anhídrido de dichos ácidos y los anhi-
 10 dridos mixtos de dichos ácidos y ácido 2-acetoxi-
 benzoico.

En los aspectos más preferidos de esta invención, R₁
 es hidroxilo, R₂ es alcancilo inferior (especialmente ace-
 15 tilo) o hidrógeno, R es hidrógeno, X es cloro o flúor (es-
 pecialmente flúor) y se encuentra en la posición 4 de la
 porción fenílica y R₃ es hidrógeno o alquilo inferior en
 la posición 3 (especialmente metilo).

Son compuestos representativos de esta invención los
 siguientes:

- 20 ácido 2-hidroxi-5-(4'-fluorfenil)-benzoico
- 2-hidroxi-5-(4'-fluorfenil)-benzamida
- ácido 2-hidroxi-5-(4'-fluorfenil)-3-metil-benzoico
- 2-hidroxi-5-(4'-fluorfenil)-3-metil-benzamida
- ácido 2-acetoxi-5-(4'-fluorfenil)-3-metil-benzoico
- 25 2-acetoxi-5-(4'-fluorfenil)-3-metil-benzamida

337473



- 1 ácido 2-acetoxi-5-(4'-fluorfenil)-benzoico
 2-acetoxi-5-(4'-fluorfenil)-benzamida
 2-acetoxi-5-(4'-fluorfenil)-benzomorfolida
 sal 2-acetoxi-5-(4'-fluorfenil)-benzoato de aluminio
5 sal 2-hidroxi-5-(4'-fluorfenil)-benzoato de aluminio
 sal 2-acetoxi-5-(4'-fluorfenil)-benzoato de colina
 sal 2-hidroxi-5-(4'-fluorfenil)-benzoato de colina
 sal 2-acetoxi-5-(4'-fluorfenil)-benzoato sódico
 sal 2-hidroxi-5-(4'-fluorfenil)-benzoato sódico
10 ácido 2-hidroxi-5-(pentafluorfenil)-benzoico
 ácido 2-acetoxi-5-(pentafluorfenil)-benzoico
 2-hidroxi-5-(4'-fluorfenil)-benzoato de β -dietil-
 aminoetilo
 2-acetoxi-5-(4'-fluorfenil)-benzoato de β -dietil-
15 aminoetilo

Hemos hallado que los compuestos descritos tienen actividad anti-inflamatoria y son eficaces en la prevención e inhibición de la formación de edemas y granulomas. Además, algunos de ellos poseen un grado interesante de actividad antipirética y analgésica. Para este fin se administran normalmente por vía oral en tabletas o cápsulas, dependiendo la dosificación óptima del compuesto particular utilizado y del tipo y severidad de la condición que se está tratando. Aunque las cantidades óptimas a utilizar
20 dependerán del compuesto empleado y del tipo particular de
25

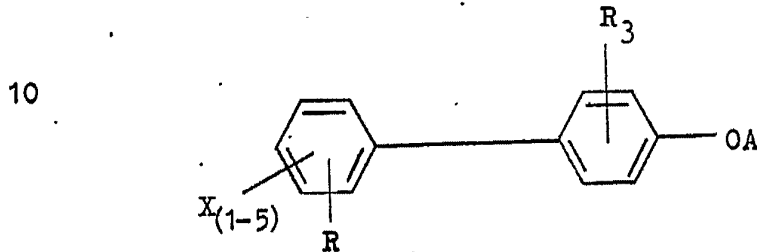
337473



#2 M

1 enfermedad tratada, los compuestos preferidos utilizados
en dosis de 50 mg a 10 g por día, por vía oral, son úti-
les en el control de dichas condiciones, según la activi-
dad del compuesto específico y la sensibilidad de reac-
5 ción del paciente.

Los compuestos de esta invención pueden prepararse a partir de un fenol bifenílico o del siguiente tipo de material de partida:



donde

A es un ión de metal alcalino; y X, R₃ y R son los de-
15 finidos anteriormente.

Algunos de estos compuestos se preparan a partir de las porciones fenílicas individuales del material de partida anterior por la conocida reacción de Gomberg. Otros, en los que es conocida la porción bifenílica, re-
20 quieren las reacciones adecuadas para obtener el grupo funcional, caso de que sea necesario, así como las sales metálicas. No obstante, todos los compuestos pueden obtenerse preparando primero un derivado de anilina que contenga un grupo X y, si se desea, un grupo R, seguido de
25 una reacción de Gomberg con nitrobenceno o anisol o con



1 un nitrobenceno o anisol con un sustituyente R_3 , haciendo
do reaccionar a continuacion el grupo nitro o el grupo
metoxi (del nitrobenceno o del anisol) del compuesto bi
fenilico así preparado de forma que se obtenga la sal
5 alcalina que constituye el material de partida. Por ejempl
plo, puede diazotarse la 2-flúor-5-nitroanilina al co-
rrespondiente 2-flúor-5-nitrofenol, que a su vez puede
alquilarse para formar el correspondiente 3-alcoxi-4-
flúornitrobenceno, reduciendo finalmente el grupo nitro
10 para obtener el derivado de anilina adecuado necesario
para la reaccion de Gomberg. (Cuando ocurre como en es-
te ejemplo citado que el compuesto bencénico contiene un
grupo alcoxi, la reaccion de Gomberg se lleva a cabo con
nitrobenceno). El compuesto de anilina con un sustituyente
15 te metoxi se hace reaccionar a continuacion con nitroben-
ceno, en presencia de nitrito de isoamilo. El compuesto
nitrobifenilico así obtenido puede reducirse fácilmente
a compuesto amínico y a continuacion se diazota al co-
rrespondiente hidroxi-derivado. Por otra parte, cuando el
20 compuesto de anilina utilizado en la reaccion de Gomberg
no lleva un sustituyente alcoxi, puede hacerse reaccionar
con un alcoxi-benceno en lugar de nitrobenceno. Utilizan-
do este procedimiento, el compuesto alcoxi-bifenilico ob-
tenido después de la reaccion de Gomberg puede convertirse
25 se, en una sola etapa, en el correspondiente compuesto



1 hidroxibifenílico, por ejemplo por reacción con ácido yodhídrico.

Aunque puede utilizarse la secuencia de reacción anterior cuando R_3 es metilo, se prefiere realizar la siguiente secuencia de reacción cuando R_3 es alquilo inferior: Por ejemplo, el compuesto 2-hidroxi-5-(4'-fluorfenil)-benzoato de metilo de esta invención se reduce al correspondiente alcohol. A continuación este alcohol se acila, después de lo cual se hidrogena al correspondiente acetato de 4-(4'-fluorfenil)-2-metilfenilo. Este compuesto se saponifica o hidroliza después al correspondiente compuesto fenólico, que a su vez se carbonata para formar el ácido 5-(4'-fluorfenil)-2-hidroxi-3-metil-benzoico. Por otra parte, cuando R_3 ha de ser un grupo alqueno inferior, se prefiere el siguiente procedimiento: Por ejemplo, se calienta 5-(4'-fluorfenil)-2-hidroxibenzoato de metilo con carbonato potásico en acetona, para formar el correspondiente 2-aliloxi-derivado. A continuación este producto se calienta a altas temperaturas para producir una transposición al correspondiente 3-alil-2-hidroxi-derivado. Además, otro método de preparación de un alquilo R_3 es la reducción de, por ejemplo, el compuesto 3-alílico antes citado al correspondiente compuesto 3-propílico. También puede calentarse el compuesto 3-alílico anterior con hidróxido potásico para obtener un traslado del doble enlace para formar el compuesto 3-propenílico.

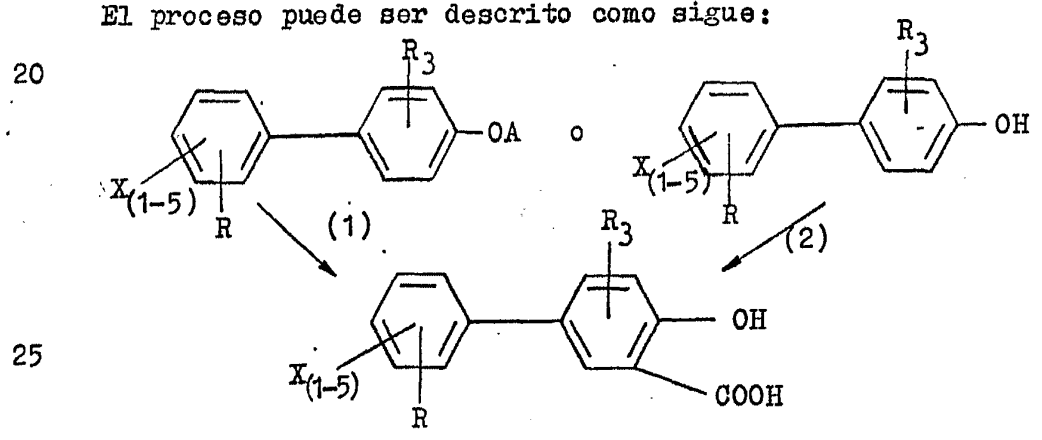
337473



1 En la reacción de Gomberg antes mencionada, se ob
 tiene una mezcla de isómeros del compuesto bifenílico;
 por lo tanto, para obtener el compuesto 4-(fenil sustitui
 do)-bencénico deseado en forma pura, se requiere una se-
 5 paración cromatográfica.

Los compuesto 4-(fenil sustituido)-fenólicos obte
 nidos en la forma descrita pueden convertirse después en
 las correspondientes sales alcalinas por cualquier méto
 do conocido, por ejemplo por reacción con un metal alcali
 10 no apropiado en un disolvente inerte.

Los compuestos ácidos de esta invención pueden pre
 pararse a partir del fenolato alcalino o del compuesto fe
 nólico previamente obtenido. La preparación de estos com
 puestos ácidos se lleva a cabo utilizando el conocido pro
 15 cedimiento de carbonatación de Kolbe-Schmidt. En esta eta
 pa de carbonatación, se hace reaccionar el fenolato con
 dióxido de carbono o bien se hace reaccionar el fenol con
 dióxido de carbono en presencia de un carbonato alcalino.
 El proceso puede ser descrito como sigue:





1 Equivalentes: Los indicados previamente.

Reacciones y condiciones:

5 Etapa (1) Reacción con dióxido de carbono a temperatu-
ras elevadas (por encima de 75°C, preferible
mente superiores a 100°C) con o sin disolven-
te, preferiblemente sin disolvente (o, si se
utiliza disolvente, puede emplearse cualquier
disolvente inerte de elevado punto de ebulli-
ción), hasta que la reacción es prácticamente
10 completa; y subsiguiente acidulación de la mez-
cla de reacción.

15 Etapa (2) Reacción con dióxido de carbono en presencia
de un carbonato alcalino, como potásico, sód-
ico y similares, especialmente potásico, a tem-
peraturas elevadas (por encima de 75°C, prefe-
riblemente superiores a 100°C) con o sin disol-
vente, preferiblemente sin disolvente (o, si
se emplea disolvente, puede utilizarse cual-
quier disolvente inerte de elevado punto de ebu-
llición), hasta que la reacción es prácticamen-
te completa; y subsiguiente acidulación de la
mezcla de reacción.

25 Las etapas (1) y (2) constituyen la conocida reac-
ción de Kolbe-Schmidt. Como las condiciones de reacción
no son críticas, en este invento se considera no solamente



1 el procedimiento particular indicado, sino también todas
las demás variaciones de esta etapa de carbonatación que
son conocidas en la técnica.

5 Los compuestos de esta invención, donde R_1 es un
grupo tal que el compuesto final es un éster (por ejemplo
 $R_1 =$ alcoxi), se preparan por cualquier procedimiento de
esterificación, utilizando un agente esterificante que con
tenga el grupo R_1 apropiado. Por ejemplo, el derivado de
ácido benzoico de esta invención puede hacerse reaccionar
10 con el alcohol inferior apropiado (preferiblemente metanol)
a elevadas temperaturas en presencia de un ácido
fuerte, tal como ácido clorhídrico, sulfúrico, p-toluen-
sulfónico y similares, para formar el R_1 - derivado desea-
do.

15 Los compuestos de esta invención, donde R_1 es un
grupo tal que el compuesto final es una amida (es decir
 R_1 es amino), pueden prepararse por cualquier reacción
de amidación adecuada. Por ejemplo, el derivado de ácido
benzoico (preferiblemente el éster metílico o etílico)
20 puede hacerse reaccionar con amoníaco, hidróxido amónico
o una amina, a cualquier temperatura adecuada (desde la
temperatura ambiente hasta la de reflujo). Cuando se de-
sea el grupo amino, es preferible llevar a cabo la reac-
ción con amoníaco en una bomba, a temperaturas superio-
25 res a 100°C , para formar el R_1 (amino) - derivado desea-

337473



1 do. De preferencia, cuando se desea una amida derivada de
un aminoácido, se sigue la secuencia de reacción siguien-
te: El derivado de ácido benzoico final se hace reaccionar
con clorocarbonato de isobutilo para formar el anhídrido
5 mixto. A su vez, este compuesto se hace reaccionar con el
éster de aminoácido deseado y a continuación se hidroliza
para formar la amida deseada.

El compuesto final, en el que R_2 es alcanilo in-
ferior (preferiblemente acetilo), puede prepararse por
10 cualquier reacción de alcanoilación adecuada. Por ejemplo,
puede hacerse reaccionar el correspondiente ácido hidroxib-
enzoico, éster o amida (preferiblemente el éster), con un
anhídrido de ácido alcanico inferior (preferiblemente an-
hídrido acético), en presencia de un catalizador, tal como
15 ácido sulfúrico, piridina, ácido p-toluensulfónico y si-
milares (preferiblemente piridina), a cualquier temperatu-
ra adecuada (desde la ambiente hasta temperaturas eleva-
das), preferiblemente a temperaturas elevadas, para formar
el R_2 -derivado deseado..

20 El compuesto final en el que R_2 es un alquilo in-
ferior (preferiblemente metilo), puede prepararse por cual-
quier reacción de alquilación apropiada. Por ejemplo, pue-
de hacerse reaccionar el correspondiente ácido hidroxiben-
zoico, éster o amida (preferiblemente el éster), con un sul-
25 fato de dialquilo inferior (preferiblemente sulfato de dime



1 tilo) en presencia de una base (tal como carbonato alcalino) a cualquier temperatura adecuada (desde la temperatura ambiente hasta la de reflujo, preferiblemente a la de reflujo o próxima a ella), con subsiguiente acidulación de la mezcla de reacción, por ejemplo con ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares, para formar el R₂-derivado deseado.

El compuesto final en el que R₂ es alquenilo inferior (preferiblemente alilo), también puede ser preparado por cualquier reacción de alquilación apropiada. Por ejemplo, puede hacerse reaccionar el ácido hidroxibenzoico, éster o amida (preferiblemente el éster), con un haluro de alquenilo en presencia de una base que contenga un catión inorgánico, tal como metóxido sódico, etóxido potásico, carbonato sódico y similares, en un disolvente inerte que produzca por lo menos cierta solubilización [tal como dioxano, tetrafurano, alcohol inferior, dimetoxietano, acetona y similares (preferiblemente un alcohol inferior, como metanol)], a cualquier temperatura adecuada (desde la ambiente hasta temperaturas elevadas, preferiblemente a temperaturas elevadas), para formar el R₂-derivado deseado.

Las sales de los compuestos ácidos finales de esta invención pueden ser preparadas por cualquiera de los procedimientos conocidos de metátesis. Por ejemplo, puede ha



1 cerse reaccionar el derivado de ácido benzoico con una ba
se inorgánica, como hidróxido sódico, hidróxido potásico,
hidróxido amónico, hidróxido bórico y similares. Los an-
hídridos de esta invención pueden prepararse por cualquie
5 ra de los procedimientos conocidos en la técnica.

La preparación de estos compuestos, conteniendo
grupos R_1 y R_2 distintos de hidrógeno, puede realizarse en
cualquier orden. Puede introducirse en la molécula el gru
po R_1 seguido de la adición del sustituyente R_2 o puede
10 obtenerse en primer lugar el R_2 -derivado seguido de la adi
ción del grupo R_1 . El orden de estas reacciones no es crí-
tico; pueden realizarse en la forma que se desee.

Los siguientes ejemplos se dan a título de ilustra
ción:

15

EJEMPLO 1

4-Flúor-3-metoxianilina

A. 2-Flúor-5-nitrofenol

Una solución de 3,2 g de 2-flúor-5-nitroanilina,
3 cc de ácido sulfúrico ($d = 1,84$) y 8 ml de agua se agi-
20 ta con una solución de 1,5 g de nitrito sódico en agua,
mantenida por debajo de 5°C . Al cabo de 10 minutos se des-
truye con urea el exceso de ácido nitroso, se filtra la
mezcla de reacción y el filtrado se añade sobre 40 ml de
ácido sulfúrico al 50 % hirviendo. Después de completada
25 la adición, se hierve la mezcla durante 5 minutos más, se



1 enfria y el fenol que se separa se filtra y se lava con
agua. A continuacion se purifica por recristalizacion en
hexano.

D. 2-Fluor-5-nitroanisol

5 Una mezcla intima de 2,0 g de 2-fluor-5-nitrofenol,
2,0 g de carbonato potasico y 1,0 ml de sulfato de metilo
se calienta en baño de vapor durante 5 minutos y despues
se destila en corriente de vapor, manteniendo lo más peque
ño posible el volumen de liquido en el matraz. El 2-fluor-
10 5-nitroanisol pasa al destilado y se obtiene una cantidad
adicional añadiendo más carbonato potasico (1 g) y sulfato
de metilo (0,5 ml) al liquido residual, que despues se ca-
lienta suavemente y se destila en corriente de vapor. A
continuación el 2-fluor-5-nitroanisol se recristaliza en
15 hexano.

G. 4-Fluor-3-metoxianilina

Una suspensión de 10 g de 2-fluor-5-nitroanisol y
100 ml de dioxano se reduce catalíticamente con hidrógeno
a 40 psi (2,8 kg/cm²) y 1,0 g de paladio al 5 % en carbo-
20 no. Cuando cesa la absorción de hidrógeno se filtra el ca-
talizador y el filtrado se concentra a vacío para dar 4-
fluor-3-metoxianilina.

Alternativamente, el compuesto puede prepararse de
la siguiente forma:

25

337473



1 A. 2-Flúor-5-nitroanisol

Sobre una solución agitada de 35 ml de ácido clor
hídrico concentrado y 40 ml de agua se añaden 48 g de 2-
amino-5-nitroanisol. La mezcla se calienta ligeramente y
5 después se enfría a 0-5°C. Sobre la mezcla agitada se
añaden gota a gota 20 g de nitrito sódico en 120 ml de
agua, manteniendo la temperatura a 0-5°C. Una vez comple-
tada la adición, se filtra la mezcla de reacción y se en-
fría con agitación mientras se añaden 70 ml de ácido fluo-
10 bórico (48 %). La solución homogénea se continúa agitando
en frío durante 1 hora más, durante la cual se forma un
precipitado amarillo. Se filtra el precipitado, se lava
con agua fría, etanol y éter y se seca al aire dando 31,4 g
del fluoborato de diazonio.

15 Una mezcla de 21,4 g de fluoborato de diazonio y
60 g de arena se agita mientras se calienta en un baño de
aceite. Cuando comienza el desprendimiento de gases se ba-
ja el baño. Cuando la reacción se hace más lenta se aplica
de nuevo el baño. Este procedimiento se repite hasta que
20 cesa el desprendimiento de gases. Entonces se calienta la
mezcla de reacción a 200°C durante media hora más. Después
de enfriar a la temperatura ambiente se extrae el residuo
con cloroformo. El extracto se evapora a vacío y el resi-
duo se somete a una destilación en corriente de vapor. Se
25 forma un sólido blanco en el destilado. El sólido se ex-



1 trae con éter, que después se separa dando 2,6 g de 2-flúor-5-nitroanisol. Se recristaliza una muestra en etanol para dar un producto puro con un punto de fusión de 69-71°C.

5 Calculado para $C_7H_6FNO_3$:
C, 49,13; H, 3,53; N, 8,19; F, 11,10
Encontrado: C, 49,33; H, 3,60; N, 8,17; F, 10,96

B. 4-Flúor-3-metoxianilina

Una solución de 5,4 g de 2-flúor-5-nitroanisol en
10 125 ml de metanol se reduce con hidrógeno a la temperatura ambiente y 40 psi (2,8 kg/cm²) de presión, utilizando 100 mg de catalizador de óxido de platino. Después de haber absorbido el hidrógeno requerido, se filtra la mezcla, se añaden 50 ml de ácido clorhídrico 2,5 N y la solución
15 resultante se evapora a vacío. Después de lavar el residuo con éter, se disuelve en metanol, se filtra y se diluye con un exceso de éter. El precipitado se filtra, se lava con éter y se seca a vacío a la temperatura ambiente. El hidrocloreuro de 4-flúor-3-metoxianilina oscurece a
20 250°C y funde a 260-265°C.

Calculado para $C_7H_8FNO.HCl$:
C, 47,33; H, 5,11; N, 7,89; F, 10,70; Cl, 19,96
Encontrado: C, 47,35; H, 5,14; N, 7,66; F, 10,90; Cl, 20,05

Cuando en la parte C del ejemplo anterior se utiliza
25 za 4'-flúor-4-nitrobifenilo en lugar de 2-flúor-nitroanisol,

337473



1 se obtiene 4-(4'-fluorfenil)-anilina.

EJEMPLO 2

4'-Flúor-2'-metoxi-4-nitrobifenilo

Una mezcla de 7,7 g de 4-flúor-2-metoxianilina,
5 200 ml de nitrobenceno y 9,0 g de nitrito de isoamilo se
calienta suavemente en baño de vapor hasta que se esta-
blece una enérgica reacción con desprendimiento de gas.
Se deja que prosiga el desprendimiento de gas sin calen-
tar hasta que cede y después la mezcla se calienta en ba
10 ño de vapor durante 3 horas más. El exceso de nitrobence
no se separa a vacío. El residuo se purifica para obtener
el isómero deseado por elución en una columna de gel de
sílice, utilizando petróleo-bencina, para dar 4'-flúor-
2'-metoxi-4-nitrobifenilo.

15 Cuando se utiliza pentafluoranilina, 2-flúoranili-
na o 4-flúor-3-metoxianilina (obtenida en el Ejemplo 1), en
lugar de 4-flúor-2-metoxianilina en el ejemplo anterior,
se obtiene 2',3', 4', 5', 6'-pentafluor-4-nitrobifenilo,
2'-flúor-4-nitrobifenilo o 4'-flúor-3'-metoxi-4-nitrobife
20 nilo, respectivamente.

Quando en lugar de nitrobenceno se utilizan en el
ejemplo anterior 2-nitrotolueno, 2-etil-nitrobenceno, 2-
metoxi-nitrobenceno, 2-etoxi-nitrobenceno, 2-cloro-nitro-
benceno, 2-bromo-nitrobenceno, 3-nitrotolueno, 3-etil-
25 nitrobenceno, 3-metoxi-nitrobenceno, 3-etoxi-nitrobenceno,

337473



-2 M

1 3-cloro-nitrobenceno o 3-bromo-nitrobenceno, se obtienen los correspondientes 2- y 3-alquil, halo o alcoxi-bifenilos.

5 Cuando se utiliza 4-flúoranilina y 2-metil-nitrobenceno en el ejemplo anterior en lugar de 4-flúor-2-metoxianilina y nitrobenceno, se obtiene 4'-flúor-3-metil-4-nitrobifenilo.

EJEMPLO 3

4-(4'-Flúor-2'-metoxifenil)-anilina

10 Una mezcla de 10 g de 4'-flúor-2'-metoxi-4-nitrobifenilo en 250 ml de etanol se reduce con hidrógeno a la presión atmosférica y a la temperatura ambiente utilizando catalizador de paladio al 5 % en carbón activo (0,5 g). Después de absorbido el hidrógeno requerido, se filtra la mezcla y el catalizador se lava con etanol limpio. A continuación la solución etanólica se concentra a vacío y el residuo se recristaliza en etanol acuoso para dar 4-(4'-flúor-2'-metoxifenil)-anilina.

20 Cuando en el ejemplo anterior se utilizan 2', 3', 4', 5', 6'-pentaflúor-4-nitrobifenilo, 2'-flúor-4-nitrobifenilo o 4'-flúor-3'-metoxi-4-nitrobifenilo, obtenidos en el Ejemplo 2, en lugar del 4'-flúor-2'-metoxi-4-nitrobifenilo del ejemplo anterior, se obtiene 4-(pentafluorfenil)-anilina, 4-(2'-fluorfenil)-anilina o 4-(4'-flúor-3'-metoxifenil)-anilina.

337473



1 Cuando los 2- y 3-alkil, halo o alcoxi-bifenilos
obtenidos en el Ejemplo 2 se utilizan en lugar del 4'-
flúor-2-metoxi-4-nitrobifenilo del ejemplo anterior, se
obtienen los correspondientes derivados de 2- o 3-alkil,
5 halo o alcoxi-anilina.

Análogamente, cuando se utiliza el 4'-flúor-3-metil-
4-nitrobifenilo obtenido en el Ejemplo 2 en lugar del 4'-
flúor-2'-metoxi-4-nitrobifenilo del ejemplo anterior, se
obtiene 2-metil-4-(4'-fluorfenil)-anilina.

10

EJEMPLO 4

4-(3'-Cloro-4'-fluorfenil)-anisol

Una mezcla de 8,0 g de 3-cloro-4-fluoranilina, 200
ml de anisol y 9,0g de nitrito de isoamilo se calienta
suavemente en baño de vapor hasta que se establece una
15 enérgica reacción con desprendimiento de gas. Se deja que
prosiga el desprendimiento de gas sin calentar hasta que
cede y después la mezcla se calienta en baño de vapor du-
rante 3 horas más. El exceso de anisol se separa a vacío
y el residuo se cromatografía en una columna de gel de sí-
20 lico utilizando petróleo-bencina como eluyente para dar
4-(3'-cloro-4'-fluorfenil)-anisol.

Quando se emplea 2-cloro-4-fluoranilina, 4-flúor-
3-metil-anilina, 2,4-difluoranilina, 3-fluoranilina y 4-
flúor-2-metil-anilina en lugar de 3-cloro-4-fluoranilina
25 del ejemplo anterior, se obtienen los correspondientes

337473



1 4-(2'-cloro-4'-fluorfenil)-anisol, 4-(4'-fluor-3'-metilfenil)-anisol, 4-(2',4'-difluorfenil)-anisol, 4-(3'-fluorfenil)-anisol y 4-(4'-fluor-2'-metilfenil)-anisol.

5 Cuando se utiliza 2-metilanisol, 2-etilanisol, 2-bencilanisol, 3-metilanisol, 3-etilanisol, 3-bencilanisol, 2-cloroanisol, 2-bromoanisol, 3-cloroanisol o 3-bromoanisol en lugar del anisol del ejemplo anterior, se obtiene el correspondiente compuesto de 2- o 3-alquil, bencil o halofenil-anisol.

10

EJEMPLO 5

4-(3'-Cloro-4'-fluorfenil)-fenol

15 Sobre una solución de 2,1 g de 4-(3'-cloro-4'-fluorfenil)-anisol en 50 ml de ácido acético hirviendo se añaden 5 ml de ácido yodhídrico y se continúa la ebullición durante 3 horas. Se añade agua y se enfría la mezcla de reacción, cristalizando el 4-(3'-cloro-4'-fluorfenil)-fenol. A continuación se purifica más por recristalización del sólido en etanol acuoso para dar 4-(3'-cloro-4'-fluorfenil)-fenol.

20

25 Cuando se utiliza 4-(2'-cloro-4'-fluorfenil)-anisol, 4-(4'-fluor-3'-metilfenil)-anisol, 4-(2',4'-difluorfenil)-anisol, 4-(3'-fluorfenil)-anisol y 4-(4'-fluor-2'-metilfenil)-anisol, obtenidos en el Ejemplo 4, en lugar del 4-(3'-cloro-4'-fluorfenil)-anisol del ejemplo anterior, se obtienen los correspondientes 4-(2'-cloro-4'-fluorfenil)-



*2

1 fenol, 4-(4'-fluor-3'-metilfenil)-fenol, 4-(2',4'-difluor-
fenil)-fenol, 4-(3'-fluorfenil)-fenol y 4-(4'-fluor-2'-me-
tilfenil)-fenol.

5 Cuando se utilizan los compuestos de 2- o 3-alquil,
bencil o halofenil-anisol obtenidos en el Ejemplo 4 en lu-
gar del 4-(3'-cloro-4'-fluorfenil)-anisol del anterior ejem-
plo, se obtiene el correspondiente compuesto 4-(fenil sus-
tituido)-2- o 3-alquil, bencil o halo-fenol.

EJEMPLO 6

10 4-(4'-Fluorfenil)-fenol

Una solución de 32,66 g de 4-(4'-fluorfenil)-anilina
en 120 ml de ácido acético glacial se enfría a 10-12°C. So-
bre esta solución se añade lentamente otra solución formada
por 12,25 g de nitrito sódico en 120 ml de agua, con agita-
15 ción y se continúa enfriando. Cinco minutos después de es-
ta adición, se añade lentamente la suspensión del acetato
de diazonio sobre una solución hirviendo de 100 ml de ácido
sulfúrico concentrado y 200 ml de agua. Después de la adi-
ción final de la sal de diazonio, se prosigue la ebullición
20 de la suspensión durante 5 minutos más y después se deja en
friar a la temperatura ambiente. A continuación se filtra
la mezcla de reacción y la torta se seca a vacío para dar
4-(4'-fluorfenil)-fenol. (p.f. 152-161°C, 24,07 g).

25 Cuando se utiliza 4-(2'-fluorfenil)-anilina, 4-(pen-
tafluorfenil)-anilina, 4-(4'-fluor-2'-metoxifenil)-anilina



1 y 4-(4'-flúor-3'-metoxifenil)-anilina, obtenidas en el Ejem
plo 3, en lugar de la 4-(4'-fluorfenil)-anilina del ejemplo
anterior, se obtienen los correspondientes 4-(2'-fluorfenil)-
fenol, 4-(pentafluorfenil)-fenol, 4-(4'-flúor-2'-metoxife-
5 nil)-fenol y 4-(4'-flúor-3'-metoxifenil)-fenol.

Cuando se emplean los compuestos de alquil, halo o
alcoxi-anilina obtenidos en el Ejemplo 3 en lugar de la 4-
(4'-fluorfenil)-anilina del ejemplo anterior, se obtiene el
correspondiente compuesto de 2- o 3-alquil, halo o alcoxi-
10 fenol.

Análogamente, cuando se utiliza la 2-metil-4-(4'-
flúorfenil)-anilina obtenida en el Ejemplo 3 en lugar de la
4-(4'-fluorfenil)-anilina del ejemplo anterior, se obtiene
2-metil-4-(4'-fluorfenil)-fenol.

15

EJEMPLO 7

Acido 2-hidroxi-5-(4'-fluorfenil)-benzoico

Una mezcla de 10 g de 4-(4'-fluorfenil)-fenol y 27,2 g
de carbonato potásico se expone a la acción de dióxido de
carbono a 1300 psi (91,4 kg/cm²) y 175°C. La masa oscura ob
20 tenida en esta carbonatación se disuelve después en 300 ml
de agua y 200 ml de cloruro de metileno y se separan las dos
capas. A continuación la capa acuosa se extrae con 100 ml
de cloruro de metileno y después se acidula con ácido clor-
hídrico 2,5 N. A continuación se filtra esta mezcla y la
25 torta se seca a vacío dando 5,32 g del producto crudo. Es-



1 te producto crudo se recristaliza después en benceno-metanol para dar 2,7 g de material (p.f. 200-204°C). Mediante una cristalización adicional de este material semi-puro en benceno-metanol se obtiene ácido 2-hidroxi-5-(4'-fluorfenil)-benzoico analíticamente puro (p.f. 199-203°C).

Cuando se utilizan 4-(3'-cloro-4'-fluorfenil)-fenol, 4-(2'-cloro-4'-fluorfenil)-fenol, 4-(4'-fluor-3'-metilfenil)-fenol, 4-(2',4'-difluorfenil)-fenol, 4-(3'-fluorfenil)-fenol y 4-(4'-fluor-2'-metilfenil)-fenol, obtenidos en el Ejemplo 5, y 4-(2'-fluorfenil)-fenol, 4-(pentafluorfenil)-fenol, 4-(4'-flúor-2'-metoxifenil)-fenol y 4-(4'-flúor-3'-metoxifenil)-fenol, obtenidos en el Ejemplo 6, en lugar del 4-(4'-fluorfenil)-fenol del ejemplo anterior, se obtienen los correspondientes ácidos 2-hidroxi-5-(3'-cloro-4'-flúorfenil)-benzoico, 2-hidroxi-5-(2'-cloro-4'-fluorfenil)-benzoico, 2-hidroxi-5-(4'-flúor-3'-metilfenil)-benzoico, 2-hidroxi-5-(2',4'-difluorfenil)-benzoico (p.f. 210-211°C), 2-hidroxi-5-(3'-fluorfenil)-benzoico (p.f. 196-197°C), 2-hidroxi-5-(4'-flúor-2'-metilfenil)-benzoico, 2-hidroxi-5-(2'-fluorfenil)-benzoico (p.f. 201-203°C), 2-hidroxi-5-(pentafluorfenil)-benzoico (p.f. 241-243°C), 2-hidroxi-5-(4'-flúor-2'-metoxifenil)-benzoico y 2-hidroxi-5-(4'-flúor-3'-metoxifenil)-benzoico.

Cuando se emplean los compuestos de 4-(fenil sustituido)-2- o 3-alkil, bencil o halo-fenol del Ejemplo 5 o



- 1 los compuestos de 2- o 3- alquil, halo, o alcoxi-fenol del
Ejemplo 6 en lugar del 4-(4'-fluorfenil)-fenol del ejem-
plo anterior, se obtienen los ácidos 2-hidroxi-3-metil-5-
(4'-flúor-2'-metoxifenil)-benzoico, 2-hidroxi-3-etil-5-
5 (4'-flúor-2'-metoxifenil)-benzoico, 2-hidroxi-3-metoxi-5-
(4'-flúor-2'-metoxifenil)-benzoico, 2-hidroxi-3-etoxi-5-
(4'-flúor-2'-metoxifenil)-benzoico, 2-hidroxi-3-cloro-5-
(4'-flúor-2'-metoxifenil)-benzoico, 2-hidroxi-3-bromo-5-
(4'-flúor-2'-metoxifenil)-benzoico, 2-hidroxi-4-metil-5-
10 (4'-flúor-2'-metoxifenil)-benzoico, 2-hidroxi-4-etil-5-
(4'-flúor-2'-metoxifenil)-benzoico, 2-hidroxi-4-metoxi-5-
(4'-flúor-2'-metoxifenil)-benzoico, 2-hidroxi-4-etoxi-5-
(4'-flúor-2'-metoxifenil)-benzoico, 2-hidroxi-4-cloro-5-
(4'-flúor-2'-metoxifenil)-benzoico, 2-hidroxi-4-bromo-5-
15 (4'-flúor-2'-metoxifenil)-benzoico, 2-hidroxi-3-metil-5-
(3'-cloro-4'-fluorfenil)-benzoico, 2-hidroxi-3-etil-5-
(3'-cloro-4'-fluorfenil)-benzoico, 2-hidroxi-3-bencil-5-
(3'-cloro-4'-fluorfenil)-benzoico, 2-hidroxi-3-cloro-5-
(3'-cloro-4'-fluorfenil)-benzoico, 2-hidroxi-3-bromo-5-
20 (3'-cloro-4'-fluorfenil)-benzoico, 2-hidroxi-4-metil-5-
(2'-cloro-4'-fluorfenil)-benzoico, 2-hidroxi-4-etil-5-
(2'-cloro-4'-fluorfenil)-benzoico, 2-hidroxi-4-bencil-5-
(2'-cloro-4'-fluorfenil)-benzoico, 2-hidroxi-4-cloro-5-
(2'-cloro-4'-fluorfenil)-benzoico y 2-hidroxi-4-bromo-5-
25 (2'-cloro-4'-fluorfenil)-benzoico, respectivamente.



1 Análogamente, cuando se utiliza el 2-metil-4-(4'-
fluorfenil)-fenol obtenido en el Ejemplo 6 en lugar del
4-(4'-fluorfenil)-fenol del ejemplo anterior, se obtiene
ácido 2-hidroxi-4-(4'-fluorfenil)-3-metil-benzoico.

5

EJEMPLO 8

2-Hidroxi-5-(4'-fluorfenil)-benzoato sódico

Una mezcla de 0,1 moles de ácido 2-hidroxi-5-(4'-
fluorfenil)-benzoico y 0,1 moles de hidróxido sódico en
100 ml de agua se agita a la temperatura ambiente durante
10 media hora. A continuación se concentra a vacío la mezcla
de reacción para dar 2-hidroxi-5-(4'-fluorfenil)-benzoato
sódico.

Cuando los derivados de ácido benzoico obtenidos en
el Ejemplo 7 se utilizan en lugar del ácido 2-hidroxi-5-
15 (4'-fluorfenil)-benzoico del ejemplo anterior, se obtienen
las correspondientes sales sódicas.

Análogamente, cuando en el ejemplo anterior en lugar
de hidróxido sódico se emplea colina, glucosamina, S-metil
metionina, hidróxido potásico, hidróxido amónico, hidróxi-
20 do bórico, hidróxido cálcico, piperacina, cloroquina, hi-
droxicloroquina, dimetilaminoetanol é hidróxido magnésico,
se obtienen las correspondientes sales de colina, glucosa-
mina, S-metilmetionina, potasio, amonio, bario, calcio, pi-
peracina, cloroquina, hidroxicloroquina, dimetilaminoetanol
25 y magnesio, respectivamente.

337473



1

EJEMPLO 9

2-Hidroxi-5-(4'-fluorfenil)-benzoato de metilo

Se calienta a reflujo durante 5 horas una solución de 5,0 g de ácido 2-hidroxi-5-(4'-fluorfenil)-benzoico en 20 ml de metanol y 2 ml de ácido sulfúrico concentrado. A continuación se enfría la mezcla y se reparte entre agua y acetato de etilo (75:150 ml) y la capa orgánica se lava con solución diluida de bicarbonato sódico. A continuación se seca la capa orgánica sobre sulfato magnésico y se concentra a vacío para dar 5,3 g (en forma de aceite) de 2-hidroxi-5-(4'-fluorfenil)-benzoato de metilo.

Cuando los derivados de ácido benzoico obtenidos en el Ejemplo 7 se utilizan en lugar del ácido 2-hidroxi-5-(4'-fluorfenil)-benzoico del ejemplo anterior, se obtienen los correspondientes ésteres metílicos.

Análogamente, cuando se emplean etanol y n-butanol en lugar de metanol en el ejemplo anterior, se obtienen los correspondientes ésteres etílico y n-butílico.

EJEMPLO 9A

1,3-bis-[5'-(4''-Fluorfenil)-2'-acetoxi-benzoiloxi]-propano

Una mezcla de 0,1 moles de ácido 2-acetoxi-5-(4'-fluorfenil)-benzoico y 0,15 moles de cloruro de tionilo se calienta a reflujo hasta que cesa prácticamente el desprendimiento de cloruro de hidrógeno. El exceso de cloruro de tionilo se separa a vacío. Sobre una solución del cloruro de

337473



- 1 ácido crudo resultante en 100 ml de piridina se añaden 0,05 moles de propano-1,3-diol. Después de dejar en reposo a 25°C durante 24 horas, se separa la piridina a vacío a una temperatura inferior a 40°C y el producto residual se reco-
- 5 ge en benceno, se lava con ácido clorhídrico diluido y bicarbonato sódico diluido y se cromatografía en una columna de gel de sílice. Por elución con benceno conteniendo proporciones crecientes de acetona, se obtiene 1,3-bis-[5-(4'-fluorfenil)-2'-acetoxi-benzoiloxi]-propano.
- 10 Alternativamente, la reacción puede realizarse haciendo reaccionar a la temperatura ambiente, durante 5 horas, una mezcla de 0,1 moles de ácido 2-acetoxi-5-(4'-fluorfenil)-benzoico, 0,1 moles de díciclohexilcarbodiimida y 0,1 moles de propano-1,3-diol en 20 partes de tetrahidrofurano.
- 15 Después de reaccionar, se filtra la mezcla y se concentra el filtrado, se disuelve en éter y se lava con solución acuosa de bicarbonato sódico. A continuación la solución etérea se seca sobre sulfato sódico y se concentra para dar el producto deseado.
- 20 Cuando en lugar del 1,3-propanodiol del ejemplo anterior se emplea β -etoxietanol, alcohol bencílico, fenol, p-acetilaminofenol, 4-metoxifenol, 4-dimetilaminofenol, 2-hidroxibenzoato de metilo, 2-hidroxi-5-(4'-fluorfenil)-benzoato de bencilo, β -dimetilaminoetanol, β -dietilaminopropanol o
- 25 2-hidroxibenzoato de bencilo, se obtienen los correspondien-



1 tes derivados de 2-etoxietano, tolueno, benceno, p-acetil-
aminobenceno, 4-metoxibenceno, 4-dimetilaminobenceno, 2-
carbometoxibenceno, 2-carbobenciloxi-5-(4'-fluorfenil)-ben-
ceno, β -dimetilaminoetil-benceno, β -dietilaminopropil-bence
5 no y 2-carbobenciloxi-benceno, respectivamente.

EJEMPLO 9B

2-Acetoxi-5-(4'-fluorfenil)-benzoato de fenilo

Una mezcla de 0,1 moles de ácido 2-acetoxi-5-(4'-
fluorfenil)-benzoico, 0,1 moles de oxiclورو de fósforo y
10 0,12 moles de fenol se calienta a 75°C hasta que no se des-
prende más cloruro de hidrógeno. El producto, 2-acetoxi-5-
(4'-fluorfenil)-benzoato de fenilo, se aísla repartiendo la
mezcla de reacción entre benceno y solución diluida de bi-
carbonato sódico y sometiendo la solución bencénica a croma
15 tografía sobre gel de sílice.

Utilizando en el ejemplo anterior otros compuestos fe-
nólicos, por ejemplo p-metoxifenol, p-dimetilaminofenol o
p-acetaminofenol, se obtienen los correspondientes ésteres
fenílicos sustituidos, es decir 2-acetoxi-5-(4'-fluorfenil)-
20 benzoato de p-metoxifenilo, p-dimetilaminofenilo o p-aceta-
minofenilo.

EJEMPLO 10

2-Hidroxi-5-(4'-fluorfenil)-benzamida

Una mezcla de 5,3 g de 2-hidroxi-5-(4'-fluorfenil)-ben-
25 zoato de metilo y 20 ml de amoniaco líquido se hace reaccio-



1 nar en una bomba a 100°C durante 4 horas. Después de enfriar,
se abre la bomba y se deja que se evapore el amoniaco. Enton
ces se recristaliza el residuo en benceno para dar 2-hidroxi-
5-(4'-fluorfenil)-benzamida (p.f. 206-207°C).

5 Cuando se utilizan los ésteres metílicos de ácido ben-
zoico obtenidos en el Ejemplo 9 en lugar del 2-hidroxi-5-(4'-
fluorfenil)-benzoato de metilo del ejemplo anterior, se obtie
nen las correspondientes benzamidas.

Análogamente, cuando en lugar de amoniaco se emplean
10 en el ejemplo anterior metilamina, dietilamina, β-dimetil-
aminoetilamina, hidrazina, hidroxilamina, morfolina, N-etil-
piperidina, N-(β-hidroxietyl)-piperidina o β-hidroxietylami-
na, se obtienen las correspondientes N-metilamida, N-dietil-
amida, N-(β-dimetilaminoetyl)-amida, hidrazida, N-hidroxiami
15 na, morfólida, 4-etilpiperidida, 4-(β-hidroxietyl)-piperidi-
da o β-hidroxietylamida, respectivamente.

EJEMPLO 10A

N-[2-Hidroxi-5-(4'-fluorfenil)-benzoil]-glicina

Sobre una solución de 10 mmoles de ácido 2-acetoxi-5-
20 (4'-fluorfenil)-benzoico y 10 mmoles de trietilamina en 25
ml de dioxano y 5 ml de acetona a 0-5°C, se añaden 10 mmoles
de clorocarbonato de isobutilo. Después de agitar la mezcla
a 0-5°C durante 1 hora, se añade una solución de 10 mmoles
de glicinato de metilo en 6 ml de agua y 10 mmoles de trie-
25 tilamina y se continúa agitando durante otra hora. Después

337473



2

1 de añadir 75 ml de agua, la mezcla se extrae con éter. La
solución etérea se lava sucesivamente con ácido clorhídri-
co 1 N frío y solución saturada fría de bicarbonato sódico,
después se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El mate-
5 rial residual se saponifica por tratamiento con 10 ml de so-
lución 2,5 N de hidróxido sódico en 25 ml de metanol duran-
te 0,5 horas. El metanol se separa por destilación a vacío y
la solución acuosa residual se extrae con éter y después se
acidula con ácido clorhídrico diluido. El producto se fil-
10 tra, se lava y se seca. Por recristalización en benceno-he-
xano se consigue la purificación del material.

Aplicando un procedimiento similar a los ésteres de
otros aminoácidos, adecuadamente protegidos como sea nece-
sario, tales como alanina, fenilalanina, tirosina, taurina
15 y similares, se obtienen los correspondientes aminoácidos
sustituídos.

EJEMPLO 11

Acido 2-acetoxi-5-(4'-fluorfenil)-benzoico

Una solución de 3,0 g de ácido 2-hidroxi-5-(4'-fluor-
20 fenil)-benzoico en 12 ml de piridina y 8 ml de anhídrido
acético se calienta en baño de vapor durante 20 minutos. A
continuación la mezcla se vierte sobre hielo y se extrae el
producto con cloruro de metileno. Se seca la solución en clo-
ruro de metileno y después se evapora. El residuo se recr-
25 taliza en benceno para dar ácido 2-acetoxi-5-(4'-fluorfenil)-



1 benzoico (p.f. 134-137°C).

5 Cuando los derivados de ácido 2-hidroxi-benzoico obtenidos en el Ejemplo 7 se utilizan en lugar del ácido 2-hidroxi-5-(4'-fluorfenil)-benzoico del ejemplo anterior, se obtienen los correspondientes derivados de ácido 2-acetoxi-benzoico.

Análogamente, cuando se utiliza anhídrido de ácido propiónico en lugar de anhídrido acético, se obtiene el correspondiente 2-propionoxi-derivado.

10

EJEMPLO 12

Acido 2-aliloxi-5-(4'-fluorfenil)-benzoico

15 Sobre una solución de 0,1 moles de 2-hidroxi-5-(4'-fluorfenil)-benzoato de metilo en 400 ml de metanol se añaden 0,1 moles de cloruro de alilo. A continuación esta mezcla se calienta a 100°C durante 4½ horas. Después la mezcla de reacción se enfría, se filtra y se concentra a vacío hasta dar un aceite, se filtra de nuevo y se destila a vacío para obtener 2-aliloxi-5-(4'-fluorfenil)-benzoato de metilo. Este éster se saponifica después calentando con solución
20 acuoso-etanólica de hidróxido potásico para obtener la correspondiente sal potásica. A continuación se acidula esta solución con solución acuosa 2,5 N de ácido clorhídrico y la mezcla de reacción se concentra a vacío para dar ácido 2-aliloxi-5-(4'-fluorfenil)-benzoico.

25

Cuando se utilizan los compuestos de 2-hidroxi-benzoato

337473



21

1 obtenidos en el Ejemplo 9 en lugar del 2-hidroxi-5-(4'-
fluorfenil)-benzoato de metilo del ejemplo anterior, se
obtienen los correspondientes derivados de ácido aliloxi-
benzoico.

5 Análogamente, cuando se utiliza cloruro de 2-buteni-
lo en lugar de cloruro de alilo en el ejemplo anterior, se
obtiene el correspondiente 2-(2"-buteniloxi)-derivado.

EJEMPLO 13

Acido 2-metoxi-5-(4'-fluorfenil)-benzoico

10 Una solución de 0,1 moles de 2-hidroxi-5-(4'-fluorfe-
nil)-benzoato de metilo en 100 ml de acetona se trata con
20 g de carbonato potásico y 0,1 moles de sulfato de dime-
tilo. A continuación la mezcla se calienta a reflujo duran-
te 3 horas. Después de enfriar, se separa el disolvente por
15 destilación y la mezcla se hace ligeramente ácida con solu-
ción acuosa diluída de ácido clorhídrico. A continuación se
extrae la mezcla de reacción con cloruro de metileno y se
cromatografía en una columna de gel de sílice, utilizando
petróleo-bencina-éter como eluyente. El 2-metoxi-benzoato
20 así obtenido se saponifica calentando con solución acuosa
diluída de hidróxido potásico. La mezcla de reacción saponi-
ficada se hace después ligeramente ácida con solución
acuosa diluída de ácido clorhídrico y a continuación se con-
centra a vacío para dar ácido 2-metoxi-5-(4'-fluorfenil)-
25 benzoico.

337473



1 Cuando se utilizan los compuestos de 2-hidroxi-benzoato obtenidos en el Ejemplo 9 en lugar del 2-hidroxi-5-(4'-fluorfenil)-benzoato de metilo del ejemplo anterior, se obtienen los correspondientes compuestos de 2-metoxi-benzoato.

5 Análogamente, cuando se emplea sulfato de dietilo o tosilato de butilo en lugar de sulfato de dimetilo en el ejemplo anterior, se obtienen los correspondientes derivados de ácido etoxi o butoxi-benzoico.

EJEMPLO 14

10 Anhídrido de ácido 2-acetoxi-4-(4'-fluorfenil)-benzoico

Una solución de 0,01 moles de ácido 2-acetoxi-4-(4'-fluorfenil)-benzoico y 0,01 moles de cloruro de tionilo en 30 ml de benceno seco, se calienta ligeramente hasta la formación completa del cloruro de benzoilo sustituido. La solución resultante se concentra a vacío hasta la mitad de su volumen y se añade sobre una solución de 0,01 moles de ácido 2-acetoxi-4-(4'-fluorfenil)-benzoico y 0,01 moles de piridina, en 30 ml de benceno. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante toda la noche, se filtra y el filtrado se lava con solución diluida fría de bicarbonato sódico. Después de secar y eliminar el benceno, el producto se re-cristaliza en benceno-hexano.

Alternativamente, puede formarse el anhídrido haciendo reaccionar durante 5 horas, a la temperatura ambiente, 0,02 moles de ácido 2-acetoxi-4-(4'-fluorfenil)-benzoico y 0,01

337473

2 MAR



1 moles de dicitclohexilcarbodiimida en 20 partes de tetra-
hidrofurano, seguido de filtración y concentración del
filtrado para dar el anhídrido.

5 Cuando se utiliza una solución de ácido 2-acetoxi-
benzoico en piridina en lugar de la solución en piridina
de ácido 2-acetoxi-4-(4'-fluorfenil)-benzoico del ejemplo
anterior, se obtiene el anhídrido mixto de ácido 2-acetoxi-
4-(4'-fluorfenil)-benzoico y ácido 2-acetoxi-benzoico.

EJEMPLO 15

10 2-Acetoxi-5-(4'-fluorfenil)-benzoato de [2"-carboxi-4"-
(4"-fluorfenil)]-fenilo

Se hidrogenan 0,01 moles de 2-acetoxi-5-(4'-fluorfenil)-
benzoato de [2"-carbocenciloxi-4"-(4"-fluorfenil)]-fenilo
en 50 ml de etanol, en presencia de paladio al 10 % en car-
15 bón activo, hasta que se ha absorbido una cantidad equiva-
lente de hidrógeno. Entonces se filtra la mezcla de reac-
ción y el filtrado se concentra a vacío. A continuación se
recristaliza el concentrado en etanol acuoso.

20 Cuando se utiliza el compuesto de 2-carbocenciloxi-
benceno obtenido en el Ejemplo 9A en lugar del benzoato del
ejemplo anterior, se obtiene el correspondiente 2-carboxi-
derivado.

25

337473



1 EJEMPLO 16

Acido 5-(4'-fluorfenil)-2-hidroxi-3-metil-benzoico

A. 4-(4'-Fluorfenil)-2-hidroximetil-fenol

5 Una solución de 5 g de 2-hidroxi-5-(4'-fluorfenil)-benzoato de metilo en 25 ml de éter se añade sobre una suspensión agitada de 1,28 g de hidruro de litio y aluminio en 100 ml de éter, a una velocidad suficiente para mantener un reflujo suave. Después de la adición se continúa calentando a la temperatura de reflujo durante 0,5 horas. El exceso de hidruro se descompone con acetato de etilo y se añade ácido clorhídrico diluido en cantidad suficiente para hacer posible la separación de la capa etérea. La fase etérea se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra a sequedad. Por trituración con hexano se obtienen 15 3,93 g de 4-(4'-fluorfenil)-2-hidroximetilfenol, p.f. 150-157°C. Por recristalización en etanol acuoso se obtiene el producto puro, p.f. 155-157°C.

B. Acetato de 4-(4'-fluorfenil)-2-acetoximetilfenilo

20 Una mezcla de 3,0 g de 4-(4'-fluorfenil)-2-hidroximetil-fenol, 10 ml de anhídrido acético y 6 ml de piridina se calienta en baño de vapor durante 1 hora. La mezcla de reacción se vierte sobre agua con hielo, se agita durante 0,5 horas y el producto se extrae con éter. Después de secar con sulfato magnésico y tratar con carbón activo, se 25 obtiene acetato de 4-(4'-fluorfenil)-2-acetoximetilfenilo

337473



1 en forma de aceite. El rendimiento es de 3,95 g.

C. Acetato de 4-(4'-fluorfenil)-2-metilfenilo

Una solución de 3,9 g de acetato de 4-(4'-fluorfenil)-
2-acetoximetilfenilo en 30 ml de ácido acético glacial se
5 hidrogena a 40 psi (2,8 kg/cm²) y 70°C, hasta que se ha ab-
sorbido un equivalente de hidrógeno. Se separan el catali-
zador y el disolvente y el producto se recoge en éter, se
lava con solución diluída de bicarbonato sódico, se seca y
se concentra la solución a sequedad. El rendimiento bruto
10 es de 2,95 g. Por cromatografía de 2,6 g del producto cru-
do sobre 110 g de gel de sílice se obtienen 2,1 g de ace-
tato de 4-(4'-fluorfenil)-2-metilfenilo puro, eluído con
benceno, p.f. 71-73°C.

D. 4-(4'-Fluorfenil)-2-metil-fenol

15 Se calienta a reflujo durante 20 minutos una mezcla
de 2,01 g de acetato de 4-(4'-fluorfenil)-2-metilfenilo,
10 ml de etanol y 10 ml de hidróxido sódico 1,25 N. La mez-
cla de reacción se concentra a sequedad a vacío y el resi-
duo se vuelve a disolver en agua. Después de acidular y
20 extraer el producto con éter, se obtienen 1,6 g de 4-(4'-
fluorfenil)-2-metil-fenol, p.f. 130-131°C.

E. Acido 5-(4'-fluorfenil)-2-hidroxi-3-metil-benzoico

Una mezcla de 1,5 g de 4-(4'-fluorfenil)-2-metil-fe-
nol y 6 g de carbonato potásico anhidro se calienta en una
25 bomba a 175°C y 850 psi (59,8 kg/cm²) de presión de dióxido



1 de carbono, durante 16 horas. La mezcla de reacción se sus-
pende en agua caliente, se acidula y la mezcla fría se ex-
trae con acetato de etilo. El acetato de etilo se extrae
repetidas veces con porciones de solución al 1 % de bicar-
5 bonato sódico. Los extractos en bicarbonato reunidos se aci-
dulan y el producto se extrae con éter. Después de tratar
con sulfato magnésico y carbón activo, la solución etérea
se concentra hasta pequeño volumen. La adición de hexano
produce la cristalización de 0,71 g de ácido 5-(4'-fluorfe-
10 nil)-2-hidroxi-3-metil-benzoico, p.f. 211-213°C (sublima).

Cuando se utilizan los ésteres no sustituidos en posi-
ción 3 de los Ejemplos 9, 9A o 9B en lugar del 2-hidroxi-
5-(4'-fluorfenil)-benzoato de metilo del ejemplo anterior,
se obtienen los correspondientes derivados de ácido 3-metil-
15 benzoico.

EJEMPLO 17

Acido 3-alil-5-(4'-fluorfenil)-2-hidroxi-benzoico

A. 2-Aliloxi-5-(4'-fluorfenil)-benzoato de metilo

Una mezcla de 6,6 g de 5-(4'-fluorfenil)-2-hidroxi-
20 benzoato de metilo, 5,5 g de carbonato potásico, 25 ml de
acetona y 4,5 g de bromuro de alilo se calienta a reflujo
durante 2 horas y después se agita a 25°C durante toda la
noche. La mezcla de reacción se reparte entre 100 ml de
agua y 100 ml de éter y la solución etérea se seca sobre
25 sulfato magnésico y se concentra hasta formar un aceite

337473

P2 MAR



1 espeso, 6,0 g. Este material presenta una intensa banda de absorción en el infrarrojo a $5,75\mu$ (éster no combinado) y resulta homogéneo por cromatografía en capa fina.

B. 3-Alil-5-(4'-fluorfenil)-2-hidroxi-benzoato de metilo

5 Una muestra de 2-aliloxi-5-(4'-fluorfenil)-benzoato de metilo se calienta en atmósfera de nitrógeno a 235°C , durante 35 minutos. El producto crudo, que solidifica al enfriar, se recristaliza en etanol para obtener 3-alil-5-(4'-fluorfenil)-2-hidroxi-benzoato de metilo, p.f. $76-77^{\circ}\text{C}$.

10 C. Acido 3-alil-5-(4'-fluorfenil)-2-hidroxi-benzoico

Se calienta a reflujo durante 15 minutos una mezcla de 3,9 g de 3-alil-5-(4'-fluorfenil)-salicilato de metilo, 40 ml de metanol y 10 ml de hidróxido sódico 2,5 N. La mezcla se concentra a vacío para eliminar el metanol, se diluye hasta 60 ml con agua y se acidula con ácido clorhídrico diluido. El producto se recoge por filtración, se seca y se recristaliza en benceno. El rendimiento de ácido 3-alil-5-(4'-fluorfenil)-2-hidroxi-benzoico es de 3,4 g, p.f. $170-172^{\circ}\text{C}$.

20 Cuando se emplean los ésteres no sustituidos en posición 3 de los Ejemplos 9, 9A y 9B en lugar del 5-(4'-fluorfenil)-2-hidroxi-benzoato de metilo en el ejemplo anterior, se obtienen los correspondientes derivados de ácido 3-alil-benzoico.

25

337473



2

1

EJEMPLO 18

Acido 3-propil-5-(4'-fluorfenil)-2-hidroxi-benzoico

Una solución de 0,8 g de ácido 3-alil-5-(4'-fluorfenil)-2-hidroxi-benzoico en 25 ml de etanol se somete a hidrogenación a 40 psi (2,8 kg/cm²) y 25°C, en presencia de 0,1 g de óxido de platino. Después de la absorción de la cantidad requerida de hidrógeno, se separa el catalizador y el disolvente y el producto crudo se recristaliza en benceno. El rendimiento de ácido 3-propil-5-(4'-fluorfenil)-2-hidroxi-benzoico es de 0,72 g, p.f. 188-190°C.

Quando los derivados de ácido 3-alil-benzoico obtenidos en el Ejemplo 11 se utilizan en lugar del ácido 3-alil-5-(4'-fluorfenil)-2-hidroxi-benzoico del ejemplo anterior, se obtienen los correspondientes derivados de ácido 3-propil-benzoico.

EJEMPLO 19

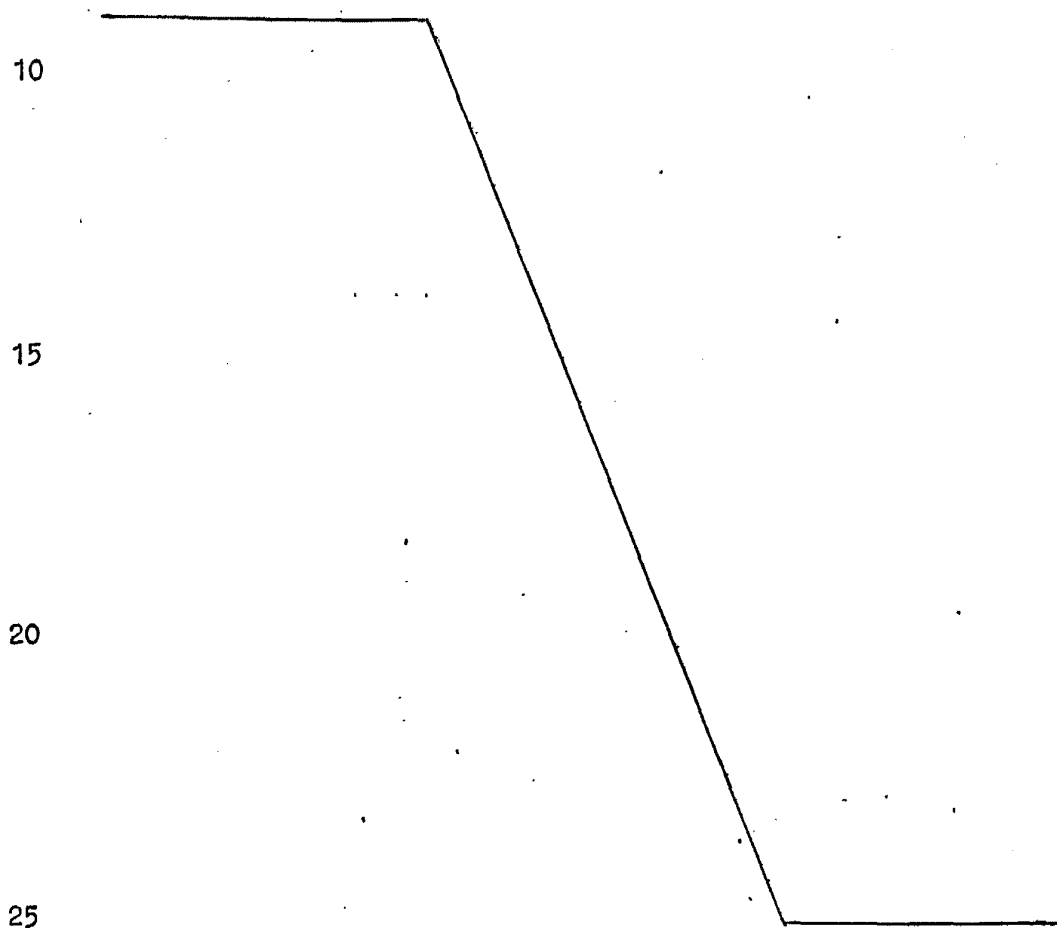
Acido 3-propenil-5-(4'-fluorfenil)-2-hidroxi-benzoico

Una mezcla de 2 g de ácido 3-alil-5-(4'-fluorfenil)-2-hidroxi-benzoico, 5 g de hidróxido potásico en lentejas y 2 ml de agua se calienta en un baño de aceite a 170°C, en atmósfera de nitrógeno, durante 1 hora agitando ocasionalmente. La mezcla de reacción se enfría y se disuelve en agua y la solución se acidula. El producto se extrae con éter. Después de secar la solución etérea y eliminar el éter, el producto se recristaliza en benceno para dar



1 1,37 g, p.f. 196-200°C. Con una recristalización más en benceno se eleva el p.f. a 198-201°C.

5 Cuando se emplean los derivados de ácido 3-alil-benzoico obtenidos en el Ejemplo 17 en lugar del ácido 3-alil-5-(4'-fluorfenil)-2-hidroxi-benzoico del ejemplo anterior, se obtienen los correspondientes derivados de ácido 3-propenil-benzoico.



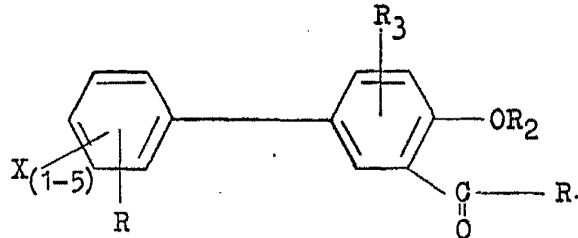
337473



2

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar compuestos ácidos fenilbenzoicos, de fórmula:



donde:

X es halógeno;

10 R está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior;

15 R₁ está seleccionado entre el grupo formado por hidroxilamino, amino, alcoxi inferior, dialquil(inferior)aminoalcoxi(inferior), hidroxialcoxi inferior, alquil(inferior)amino, dialquil(inferior)amino, polihidroxiálcoxi(inferior), alcoxi(inferior)alcoxi inferior, fenilalcoxi inferior, fenoxi, fenoxi sustituido, alcanoil(inferior)aminoalcoxi inferior, dialquil(inferior)aminoalquil(inferior)amino, hidrazino, hidroxilamino, N-morfolino, N-(4-alquil(inferior)piperidino), N-[4-(hidroxialquil(inferior))-piperidino], hidroxialquil(inferior)amino, un radical aminoácido natural con unión en el nitrógeno y dialquil(inferior)aminoalquil(inferior)amino;

20 R₂ está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alcanoil inferior y alqueno

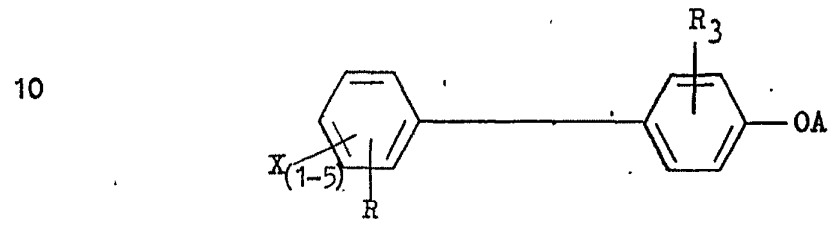


2

1 inferior; y las sales no tóxicas del mismo; y
 R₃ está seleccionado entre el grupo formado por hidró-
 geno, alquilo inferior, alcoxi inferior, bencilo,
 alquénilo inferior y halógeno; los anhídridos de
 5 los ácidos y los anhídridos mixtos de los ácidos y
 ácido 2-acetoxibenzoico;

que consiste en combinar las etapas de:

(a) hacer reaccionar un fenil-fenolato de fórmula:



donde A es un metal alcalino,
 con dióxido de carbono a temperaturas elevadas y
 15 acidular a continuación para formar el compuesto bi-
 fenílico deseado donde R₁ es hidroxilo y R₂ es hidró-
 geno; y

(b) si se desea, esterificar el compuesto bifenílico ci-
 tado obtenido en la etapa (a) o su correspondiente
 20 haluro de ácido con un alcohol R₁, para formar el
 compuesto bifenílico deseado donde R₁ es un radical
 distinto de hidroxilo o de una función amida; y

(c) si se desea, amidar el compuesto bifenílico citado
 obtenido en las etapas (a) o (b) o su correspondien-
 25 te haluro de ácido para formar el compuesto bifení-

337473

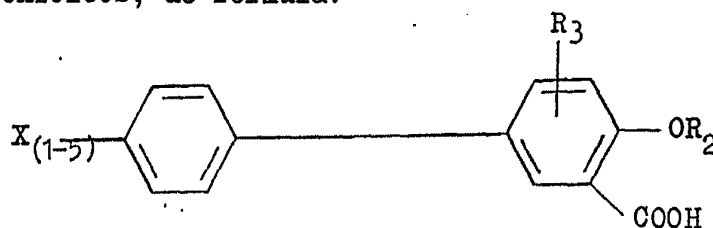


- 1 lico deseado donde R_1 es un radical distinto de hidroxilo o de una función éster; y
- (d) si se desea, hacer reaccionar el compuesto bifenílico citado obtenido en las etapas (a), (b) o (c), con un anhidrido de ácido alcanóico inferior en presencia de un catalizador, para formar el compuesto bifenílico deseado donde R_2 es un alcanóilo inferior; y
- 5
- (e) si se desea, hacer reaccionar el compuesto bifenílico citado obtenido en las etapas (a), (b) o (c), con un di(alquil inferior)sulfato o un alquil(inferior)-tosilato en presencia de una base y, cuando R_1 en dicho compuesto (a), (b) o (c) es hidroxilo, neutralizar a continuación la mezcla de reacción, para formar el compuesto bifenílico deseado donde R_2 es un alquilo inferior; y
- 10
- (f) si se desea, hacer reaccionar el compuesto bifenílico citado obtenido en las etapas (a), (b) o (c), en un disolvente inerte, con un haluro de alqueno inferior en presencia de una base que contenga un catión alcalino o alcalino-térreo y, cuando R_1 en dicho compuesto (a), (b) o (c) es hidroxilo, neutralizar la mezcla de reacción, para formar el compuesto bifenílico deseado donde R_2 es alqueno inferior; y
- 15
- (g) si se desea, neutralizar dicho compuesto bifenílico final obtenido en las operaciones (a), (d), (e) o
- 20
- 25



1 (f), donde R_1 es hidroxilo, para formar las sales no
 tóxicas deseadas del compuesto bifenílico citado; y
 (h) si se desea, hacer reaccionar el correspondiente ha-
 luro de ácido del compuesto bifenílico citado obteni-
 5 do en las etapas (a), (d), (e) o (f), con ácido 2-
 acetoxi-benzoico o el compuesto bifenílico ácido de
 las etapas (a), (d), (e) o (f), para formar el anhí-
 drido deseado.

2. Un procedimiento para preparar compuestos ácidos
 10 fenilbenzoicos, de fórmula:



15 donde:

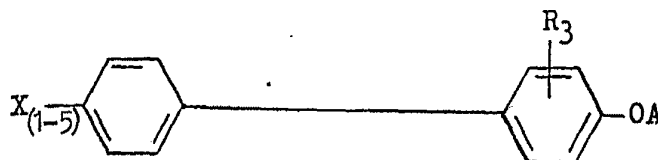
X es halógeno;

R_2 está seleccionado entre el grupo formado por hidróge-
 no y alcancóilo inferior; y

20 R_3 está seleccionado entre el grupo formado por hidróge-
 no y alquilo inferior;

que consiste en combinar las etapas de:

(a) hacer reaccionar una sal fenil-fenólica de fórmula:



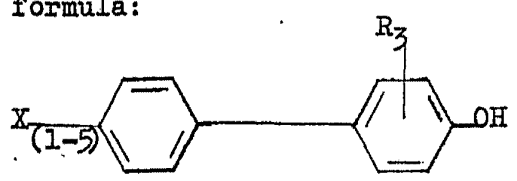
25

337473



1 donde A es un metal alcalino,
 con dióxido de carbono, a presión y a temperaturas
 elevadas, y acidular a continuación, para formar el
 compuesto bifenílico deseado donde R₂ es hidrógeno;
 5 o

(b) si se desea, hacer reaccionar un compuesto fenil-fe-
 nólico de fórmula:



10

con dióxido de carbono en presencia de un carbonato
 alcalino, a presión y a temperaturas elevadas, y aci-
 dular a continuación para formar el compuesto bifení-
 lico deseado donde R₂ es hidrógeno; y

15 (c) si se desea, hacer reaccionar el compuesto bifeníli-
 co citado obtenido en las etapas (a) o (b) con un an-
 hídrido de ácido alcanoico inferior, en presencia de
 un catalizador, para formar el compuesto bifenílico
 deseado donde R₂ es alcanóilo inferior.

20 3. Un procedimiento para preparar compuestos ácidos
 fenilbenzoicos, particularmente ácido 2-hidroxi-5-(4'-fluor
 fenil)-benzoico que consiste en hacer reaccionar 4-(4'-fluor
 fenil)-fenol con dióxido de carbono en presencia de un car-
 bonato alcalino, a presión y a temperaturas elevadas, y aci-
 25 dular a continuación para formar el ácido 2-hidroxi-5-(4'-

337473



1 fluorfenil)-benzoico.

4. Un procedimiento para preparar compuestos ácidos fenilbenzoicos, particularmente ácido 2-acetoxi-5-(4'-fluorfenil)-benzoico que consiste en combinar las etapas de:

5 (a) hacer reaccionar 4-(4'-fluorfenil)-fenol con dióxido de carbono en presencia de un carbonato alcalino, a presión y a temperaturas elevadas, y acidular a continuación para formar el ácido 2-hidroxi-5-(4'-fluorfenil)-benzoico; y

10 (b) hacer reaccionar el ácido benzoico citado obtenido en la etapa (a) con anhídrido acético, en presencia de un catalizador, para formar el ácido 2-acetoxi-5-(4'-fluorfenil)-benzoico deseado.

15 5. Un procedimiento para preparar compuestos ácidos fenilbenzoicos, particularmente ácido 2-hidroxi-5-(4'-fluorfenil)-2-metil-benzoico que consiste en hacer reaccionar 2-metil-4-(4'-fluorfenil)fenol con dióxido de carbono en presencia de un carbonato alcalino, a presión y elevadas temperaturas, y acidular a continuación para formar el ácido 2-hidroxi-5-(4'-fluorfenil)-2-metil-benzoico deseado.

20 6. Un procedimiento para preparar compuestos ácidos fenilbenzoicos, particularmente ácido 2-acetoxi-5-(4'-fluorfenil)-2-metil-benzoico que consiste en combinar las etapas de:

25 (a) hacer reaccionar 2-metil-4-(4'-fluorfenil)-2-metil-



1 fenol con dióxido de carbono en presencia de un carbonato alcalino, a presión y elevadas temperaturas, y acidular a continuación para formar ácido 2-hidrox-5-(4'-fluorfenil)-2-metil-benzoico; y

5 (b) hacer reaccionar el ácido benzoico citado obtenido en la etapa (a) con anhídrido acético, en presencia de un catalizador, para formar el ácido 2-acetoxi-5-(4'-fluorfenil)-2-metil-benzoico deseado.

7. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS ACIDOS FENILBENZOICOS".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de cuarenta y ocho páginas mecanografiadas.

15

Madrid, 2 de Marzo de 1.967

BERNARDO UNGRIA
P.P.

20

337473

25