

348018

P.-36.987

ACC/GHK
"Phenylpropionic
Acids III" Case 436

9 ENE 1968

Memoria descriptiva



para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de BOOTS PURE DRUG COMPANY LIMITED

entidad ~~de nacionalidad~~ británica

con domicilio en Station Street, Nottingham, Inglaterra

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS
ALFA-FENILPROPIONICOS" (Clase internacional C07c)

29.12.67




Esta invención se refiere a un procedimiento me-
 jorado para la preparación de ácidos alfa-fenilpropiónicos.
 También se refiere a nuevos productos intermedios.

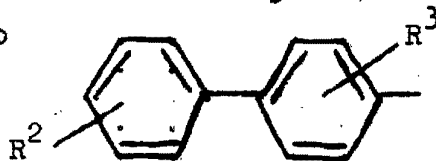
5 Algunos ácidos alfa-fenilpropiónicos son cono-
 cidos y tienen valiosa actividad antiinflamatoria y/o a-
 nalgésica y/o antipirética y/o antibradicínésica.

Se ha descubierto ahora que estos ácidos alfa-
 fenilpropiónicos pueden ser fácilmente preparados con buen
 rendimiento a partir de acetofenonas, por un procedimien-
 10 to que evita el uso del ácido cianhídrico líquido, que ha
 sido utilizado en procedimientos anteriores para la prepa-
 ración de ácidos alfa-fenilpropiónicos a partir de aceto-
 fenonas.

De acuerdo con la presente invención, se propor-
 15 ciona un procedimiento para preparar ácidos alfa-fenilpro-
 piónicos de la fórmula general:



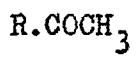
donde R representa (a) el grupo R^1  donde R^1 es
 alcoholo ($\text{C}_2 - \text{C}_6$), alqueno ($\text{C}_2 - \text{C}_4$), cicloalcoholo
 ($\text{C}_3 - \text{C}_7$), alcoxi ($\text{C}_3 - \text{C}_4$), cicloalcoxi ($\text{C}_3 - \text{C}_7$), alco-
 20 hilitio ($\text{C}_1 - \text{C}_5$), alquenoiloxi ($\text{C}_3 - \text{C}_4$), alquenoil-
 tío ($\text{C}_3 - \text{C}_5$), cicloalcoholitio ($\text{C}_3 - \text{C}_7$), fenoxi o fenilitio;
 o (b) el grupo



donde R^2 y R^3 pueden ser los mismos o diferentes y repre-

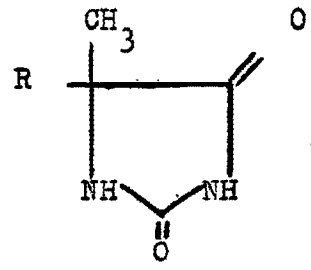


sentan: H; halógeno; alcoholo opcionalmente sustituido por halógeno, alcoxi o alcoholitio, caracterizado por convertir una acetofenona de fórmula general:



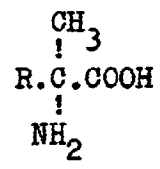
II

a la hidantoina de fórmula general:



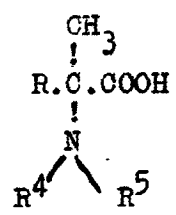
III

5 hidrolizar la hidantoina de fórmula general III para dar un alfa-amino ácido de fórmula general:



IV

alcoholar el compuesto de fórmula general IV para dar un alfa-dialcoholamino ácido de fórmula general



V

donde R⁴ y R⁵ son alcoholo, y reducir el compuesto de fórmula general V para dar el ácido alfa-fenilpropiónico de



fórmula general I.

Los productos intermedios de fórmula general III, IV y V son compuestos nuevos.

5 La conversión de la acetofenona II a la hidantoina III puede llevarse a cabo utilizando la reacción de Butcherer-Bergs en la cual la cetona es hecha reaccionar con un cianuro de metal alcalino y carbonato de amonio en un disolvente adecuado, tal como etanol acuoso, etilenglicol, etanolamina o dioxano. La conversión se lleva a
10 cabo preferiblemente en etanol acuoso a aproximadamente 60°C, utilizando 2 moles de cianuro de potasio y 4 moles de carbonato de amonio por mol de acetofenona.

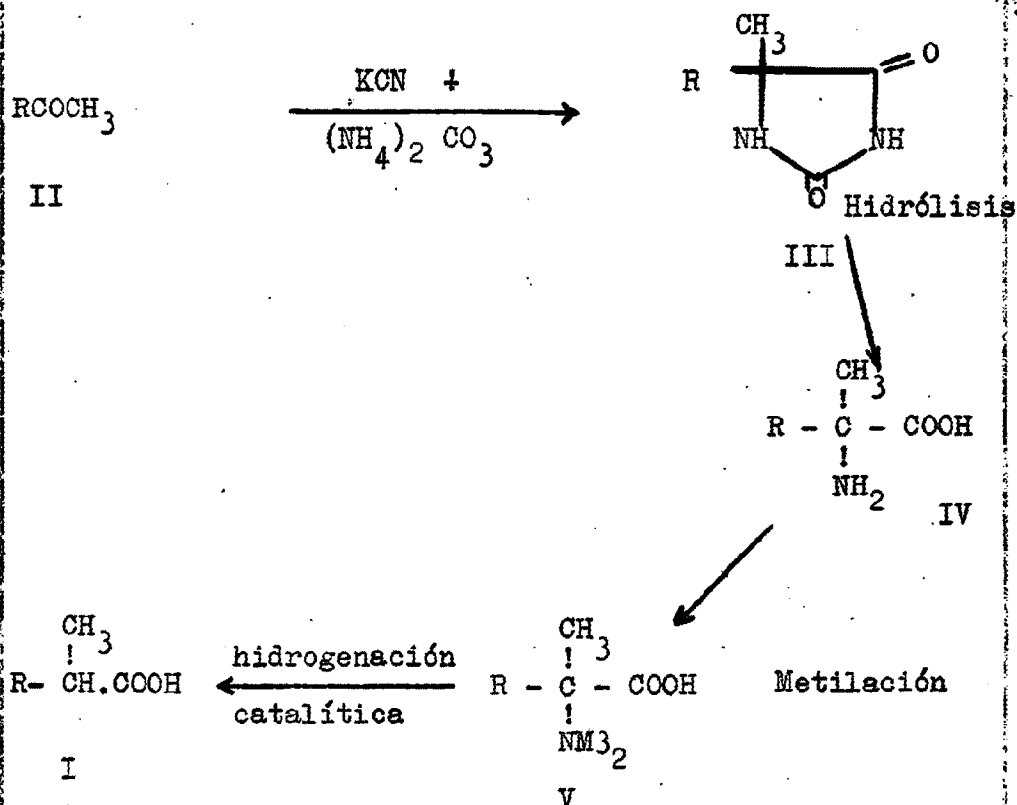
El anillo de hidantoina puede ser abierto por hidrólisis con ácido o álcali, prefiriéndose la hidrólisis
15 alcalina. La hidrólisis puede llevarse a cabo a la temperatura de reflujo en presencia de, por ejemplo, hidróxido de bario o hidróxido de sodio o a temperaturas más elevadas bajo presión o a presión atmosférica en un disolvente de elevado punto de ebullición, por ejemplo, dietilenglicol. El amino ácido IV es aislado por precipitación en
20 el punto isoeléctrico, o por adición de ácido clorhídrico en exceso y recogida del clorhidrato insoluble del amino ácido.

La alcoholación del amino ácido IV puede efectuarse por métodos convencionales, por ejemplo, realizando
25 reflujo con formaldehído y ácido fórmico para dar el dimetilamino ácido seguido por evaporación a sequedad. El dimetilamino ácido residual V se reduce por métodos convencionales, tal como por hidrogenación catalítica, utilizando
30 un catalizador de carbón orgánico tratado con paladio,



o por tratamiento con sodio en amoníaco líquido.

Un esquema global de reacción preferido puede representarse como sigue:



5 Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran la invención:

Ejemplo 1

4-isobutilacetofenona (17,6 g), etanol (185 ml),
 agua (125 ml), carbonato de amonio (45,5 g) y cianuro de
 potasio (13 g) se agitaron durante 19 horas a 62-63°C.
 10 El etanol fué destilado a presión reducida, se añadió agua
 hasta un volumen de 400 ml y la suspensión fué enfriada
 a 20°C. El sólido fué recogido, lavado con agua, después
 con éter y secado a 110°C. El sólido fué recristalizado
 desde acetato de etilo para dar 5-(4-isobutilfenil)-5-



metil-hidantoina, P.f. 180 -183°C.

(hallado C, 68,3; H, 7,6; N, 11,4; $C_{14}H_{18}N_2O_2$ requiere C, 68,3; H, 7,3; N, 11,4%).

5 Las siguientes hidantoinas fueron preparadas de manera similar a partir de la acetofenona correspondiente.

5-(4-Ciclohexilfenil)-5-metilhidantoina, p.f. 230 - 234°C. (hallado: C, 71,0; H, 7,8; N, 10,6; $C_{16}H_{20}N_2O_2$ requiere C, 70,5; H, 7,4; N, 10,3%).

10 5-(2'-fluoro-4-bifenilil)-5-metilhidantoina, p.f. 263 - 266°C.

(hallado: N, 10,0; $C_{16}H_{13}FN_2O_2$ requiere N, 9,9%).

Ejemplo 2

15 5-(4-Isobutilfenil)-5-metilhidantoina (5 g), preparada como en el Ejemplo 1, hidróxido de sodio (3 g) y agua (30 ml) se calentaron a presión a 160 - 170°C durante 4 horas. El sólido residual fué extraído en agua caliente y acidificado con ácido clorhídrico diluido para dar un precipitado que se disolvió de nuevo. Se ajustó la solución
20 al punto isoelectrico con hidróxido de amonio (aproximadamente pH 5) y el precipitado fué recogido, lavado con agua y secado al vacío para dar ácido 2-amino-2-(4-isobutilfenil)propiónico, p.f. 292 - 294°C.

25 El amino ácido se disolvió en ácido clorhídrico diluido y se evaporó hasta un residuo cristalino que fué recriatalizado desde ácido clorhídrico 5N para dar clorhidrato de ácido 2-amino-2-(4-isobutilfenil)propiónico, p.f. 270°C (con descomposición).



(Hallado: Cl, 13,9; N, 5,7. $C_{13}H_{19}NO_2 \cdot HCl$ requiere Cl, 13,8; N, 5,4%).

Los siguientes clorhidratos de ácidos 2-amino-propiónicos fueron preparados de manera similar a partir de la hidantoina apropiada:

Clorhidrato de ácido 2-amino-2-(4-ciclohexilfenil) propiónico, p.f. 275- 278°C. (con descomposición).
(Hallado: N, 4,8; $C_{15}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ requiere N, 4,9%).

Clorhidrato de ácido 2-amino-2-(2'-fluoro-4-bifenilil) propiónico, p.f. 261 - 263°C. (con descomposición).

(Hallado: Cl, 11,7; N, 4,9; $C_{15}H_{14}FNO_2 \cdot HCl$ requiere Cl, 12,0; N, 4,7%).

Ejemplo 3

Acido 2-amino-2-(4-isobutilfenil) propiónico (2,2 g), ácido fórmico (4 ml) y formaldehido (40%, 2,5 ml) fueron sometidos a reflujo durante 40 minutos para dar una solución transparente que fué evaporada a sequedad a presión reducida. La goma residual cristalizada fué triturada y lavada con acetona y recristalizada desde etanol para dar ácido 2-dimetilamino-2-(4-isobutilfenil) propiónico, p.f. 232 - 235°C (con descomposición).

(Hallado: C, 72,5; H, 9,6; $C_{15}H_{23}NO_2$ requiere C, 72,3; H, 9,2%).

Los siguientes ácidos 2-dimetilaminopropiónicos fueron preparados de manera similar a partir del ácido 2-aminopropiónico apropiado.

Acido 2-dimetilamino-2-(4-ciclohexilfenil) pro-



piónico, p.f. 242°C (con descomposición).

(Hallado: N, 5,0; $C_{17}H_{25}NO_2$ requiere N, 5,1%).

5 Clorhidrato de ácido 2-dimetilamino-2(2'-fluoro-4-bifenilil)propiónico, p.f. 240-241°C (con descomposición).

(Hallado: Cl, 10,8; N, 4,2. $C_{17}H_{18}FNO_2 \cdot HCl$ requiere Cl, 11,0; N, 4,3%).

Ejemplo 4

10 Acido 2-dimetilamino-2-(4-isobutilfenil) propiónico (1 g), preparado como se describe en el Ejemplo 3, y carbón orgánico tratado con paladio (10%, 0,25 g) en etanol (20 ml) fueron agitados a 78°C con hidrógeno durante 2½ horas. El hidrógeno (120 ml) fué absorbido. El filtrado desde el catalizador fué evaporado y el resi-
15 duo gomoso fué disuelto en agua acidificada con ácido clorhídrico. Se sembró la solución y los cristales fueron recogidos, lavados con agua, secados y recristalizados desde petróleo ligero (p.e. 62 - 68°C) para dar ácido 2-(4-isobutilfenil)propiónico, p.f. 74 - 76°C, que no
20 resultaba inferior en mezcla con ácido 2-(4-isobutilfenil) propiónico, p.f. 74 - 76°C que no resultaba inferior en mezcla con ácido 2-(4-isobutilfenil) propiónico auténtico.

25 Los siguientes ácidos propiónicos fueron preparados de manera similar a partir del ácido 2-dimetilamino propiónico apropiado.

Acido 2-(4-ciclohexilfenil) propiónico.

Acido 2-(2'-fluoro-4-bifenilil) propiónico.



Ejemplo 5

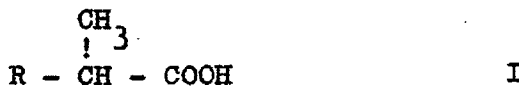
5- (4-isobutilfenil)-5-metilhidantoina (10 g) e hidróxido de potasio (8,5 g) en agua (10 ml) y dietilenglicol (150 ml) fueron sometidos a reflujo a 140 - 150°C durante 4 horas.


El dietilenglicol fué destilado al vacío, se enfrió el residuo y se añadió ácido acético glacial hasta pH 5. El precipitado fué recogido, lavado con agua y secado para dar ácido 2-amino-2-(4-isobutilfenil) propiónico, p.f. 291 - 293°C que era idéntico al preparado por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

- 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:

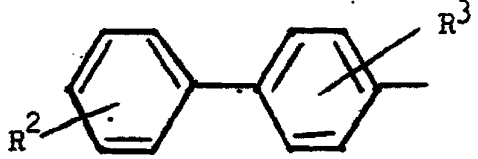
1.- Procedimiento para la preparación de ácidos alfa-fenilpropiónicos de la fórmula general



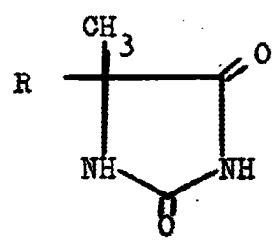
donde R representa (a) el grupo R¹  en el cual



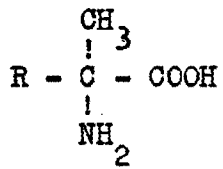
R¹ es alcoholo (C₂ - C₆), alqueno (C₂ - C₄), cicloalcoholo (C₃ - C₇), alcoxi (C₃ - C₄), alcoholtilo (C₁ - C₅), alquenoiloxi (C₃ - C₄), alquenoiltio (C₃ - C₅), cicloalcoholoxi (C₃ - C₇), cicloalcoholtilo (C₃ - C₇), fenoxi o feniltio, o (b) el grupo



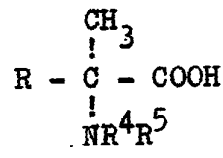
en el cual R² y R³ pueden ser los mismos o diferentes y representan hidrógeno, halógeno, alcoholo opcionalmente sustituido por halógeno, alcoxi, alcoholtilo, caracterizado por (1) convertir una acetofenona de fórmula general RCOCH₃ a una hidantoina de fórmula general



(2) hidrolizar la hidantoina para dar un alfa-amino ácido de fórmula general



(3) alcoholar el amino ácido para dar un compuesto de fórmula general



en la que R⁴ y R⁵ son grupos alcohilo, y (4) reducir dicho compuesto para dar un ácido alfa-fenilpropiónico de fórmula general I.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el cual la operación (1) se lleva a cabo por reacción de dicha acetofenona con un cianuro de metal alcalino y carbonato de amonio.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el cual la operación (3) se lleva a cabo por reacción de dicho amino ácido, con formaldehido y ácido fórmico, para dar un compuesto en el que R⁴ y R⁵ son grupos metilo.

4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el cual la operación (4) se lleva a cabo por hidrogenación catalítica.

5.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el cual R es 4-isobutilfenil, 4-ciclohexilfenil o 2'-fluoro-4-bifenilil.

6.- Un procedimiento para la preparación de ácidos alfa-fenilpropiónicos.

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



Esta Memoria consta de doce hojas escritas a
máquina por una sola cara.

9 ENE 1968

Madrid,

P.A.

Alberto de Elzaburo
Por Pura

9
1
9
6
8