

374764

2007



SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE <u>C-07</u>	<u>A61</u>
SUBCLASE <u>e</u>	<u>M</u>

PATENTE DE INVENCION

SG. 3467

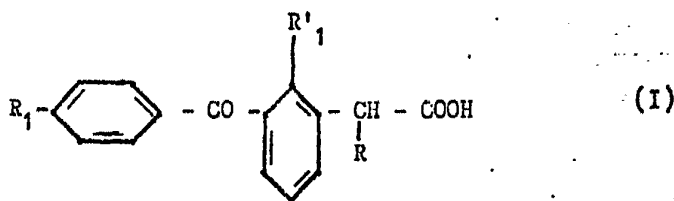
## Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de derivados  
del ácido benzoi-3 fenilacético"

*Solicitante:* RHONE-POULENC S.A., entidad francesa, residente en  
22, Avenue Montaigne, Paris 8e, Francia

En la patente belga nº 709.964 se han descrito derivados del  
ácido benzoi-3 fenilacético de fórmula general:



así como sus isómeros ópticos, sus sales y su preparación, el símbolo  
5. R representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene

374764

20 DIC. 1969

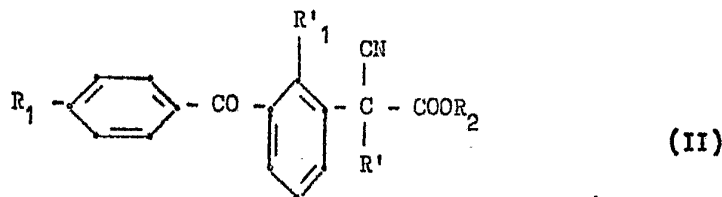


de 1 a 4 átomos de carbono, el símbolo  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno o un radical alquiltio que contiene de 1 a 4 átomos de carbono y el símbolo  $R_1'$  representa un átomo de hidrógeno o un radical hidroxilo o metoxilo.

5. Los procedimientos de preparación de los productos de fórmula general (I) son los siguientes:

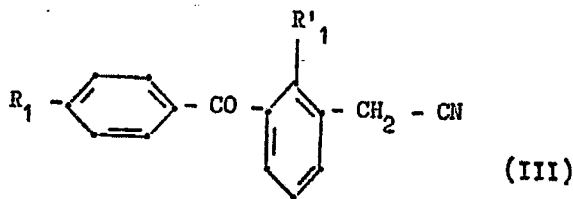
1.- los productos de fórmula general (I) en la que R representa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono,  $R_1$  y  $R_1'$  estando definidos como precedentemente pueden prepararse a partir de los derivados del ácido benzoil-3 fenilacético de fórmula general:

10. derivados del ácido benzoil-3 fenilacético de fórmula general:



en la que  $R'$  representa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono,  $R_2$  representa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono y  $R_1$  y  $R_1'$  están definidas como precedentemente, según los métodos habituales de hidrólisis y de descarboxilación de los ésteres del ácido cianacético y de hidrólisis eventual del radical metoxilo.

15. 2.- los productos de fórmula general (I) en la que R representa un átomo de hidrógeno y  $R_1$  y  $R_1'$  están definidas como precedentemente, pueden obtenerse a partir de los derivados del benzoil-3 fenilacetnitrilo de fórmula general:



20 DIC. 1963

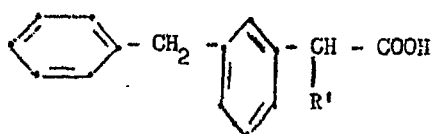


374764

en la que  $R_1$  y  $R_1'$  están definidas como precedentemente, según los métodos habituales de paso de un nitrilo al ácido correspondiente.

3.- Las formas D y L de los productos de fórmula general (I) en la que R representa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono y  $R_1$  y  $R_1'$  representan átomos de hidrógeno, así como los racémicos -

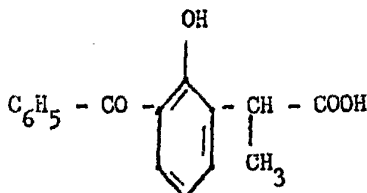
5. correspondientes, pueden prepararse por oxidación de un producto de fórmula general:



(IV)

10. en la que  $R'$  es un radical alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, según los métodos habituales de oxidación de un grupo metileno en grupo carbonilo.

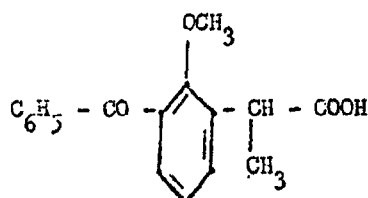
La presente invención tiene por objeto la preparación del producto de fórmula:



(V)

15. y de sus sales eventualmente.

Según la invención, el producto de fórmula (V) se obtiene por desmetilación del producto de fórmula:

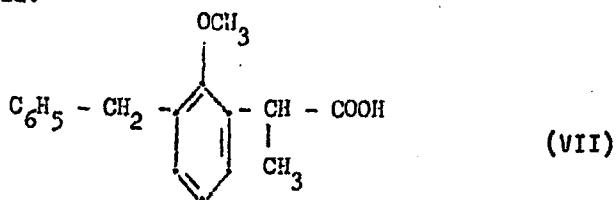


(VI)



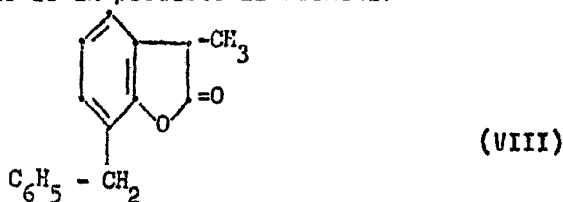
La reacción se efectua por calentamiento del producto de fórmula (VI) en medio ácido acuoso. De preferencia, se utiliza el ácido bromhídrico en medio hidroacético.

5. El producto de fórmula (VI) puede obtenerse por oxidación del producto de fórmula:



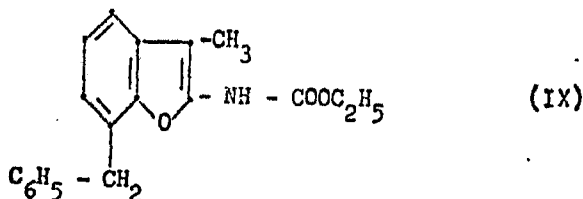
segun los métodos habituales de oxidación de un grupo metileno en grupo carbonilo. De preferencia, esta oxidación se efectua por el permanganato potásico en medio neutro a 20°C.

10. El producto de fórmula (VII) puede obtenerse por hidrólisis y metilación simultaneas de un producto de fórmula:



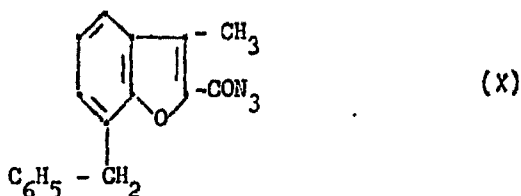
15. por calentamiento del producto de fórmula (VIII) en medio alcalino con un agente de metilación. De preferencia, la reacción se efectua con sulfato de dimetilo en sosa acuosa.

El producto de fórmula (VIII) puede obtenerse por hidrólisis del carbamato de fórmula:



20. De preferencia, la reacción se efectua por calentamiento del producto de fórmula (IX) en un ácido mineral concentrado tal como el ácido clorhídrico.

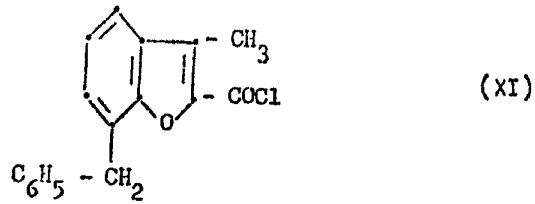
El producto de fórmula (IX) puede obtenerse por tratamiento de la azida de fórmula:





por el alcohol etílico al reflujo.

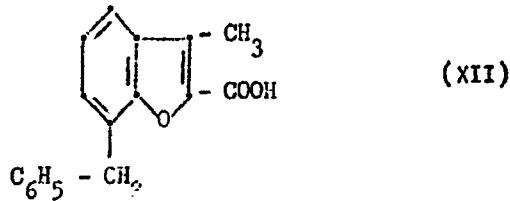
La azida de fórmula (X) puede obtenerse por tratamiento del cloruro de ácido de fórmula:



5. por el azoturo de sodio a una temperatura próxima a 10°C.

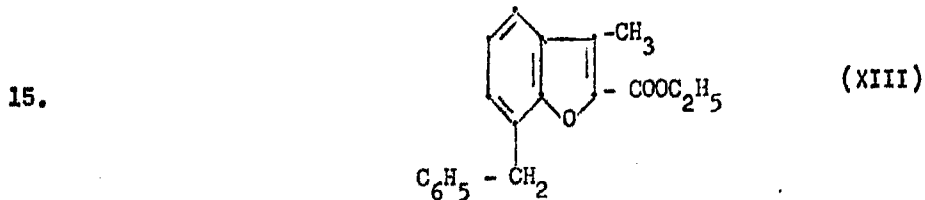
El cloruro de ácido de fórmula (XI) puede obtenerse a partir del ácido correspondiente según los métodos habituales de preparación de los cloruros de ácido. De preferencia, se utiliza el cloruro de tignilo al reflujo.

10. El ácido de fórmula:



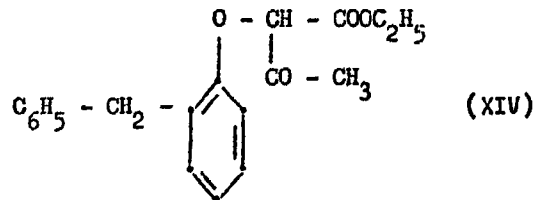
puede obtenerse por saponificación del éster etílico correspondiente - según los métodos habituales de saponificación.

El éster de fórmula:



15.

puede obtenerse por ciclación del producto de fórmula:



De preferencia, la reacción se efectua por calentamiento del



producto de fórmula (XIV) en ácido polifosfórico a una temperatura próxima a 100°C.

5. El producto de fórmula (XIV) puede obtenerse por acción del hidroxil-2 difenilmetano sobre el alfa-cloroacetilacetato de estilo en presencia de hidruro de sodio en dimetilformamida.

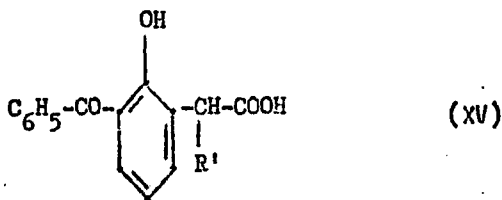
El producto de fórmula (V) puede transformarse en sal metálica o en sal de adición con una base nitrogenada por aplicación de los métodos conocidos en sí.

10. El producto de fórmula (V) y sus sales presentan interesantes propiedades farmacodinámicas: son particularmente activos como anti-inflamatorios.

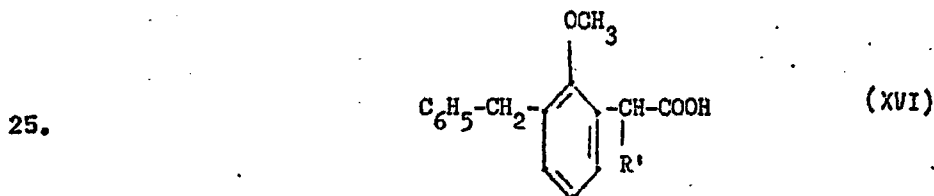
Por vía oral han mostrado una actividad anti-inflamatoria en el caso de la cobaya a dosis próximas de 0,5 mg/Kg en la técnica de WINDER C.V. y coll., Arch. Int. Pharmacodyn. 116 , 261 (1.958)

15. El procedimiento anteriormente descrito puede aplicarse igualmente a la preparación de los homólogos del ácido (benzoil-3 hidroxil-2 fenil)-2 propiónico es decir a los ácidos (benzoil-3 hidroxil-2 fenil)-2 butírico y valérico.

20. De una forma general este procedimiento puede aplicarse pues a la preparación de los productos de fórmula general:



en la que R' tiene el significado anteriormente indicado así como de sus sales. Estos productos que poseen una actividad anti-inflamatoria se preparan por oxidación y desmetilación sucesivas de un producto de fórmula general:



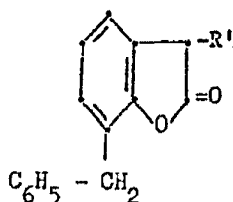
25.



on la que R' tiene el significado anteriormente indicado.

Las reacciones se efectuan en las condiciones mencionadas mas arriba para la preparaci3n del producto de f3rmula (V) a partir del producto de f3rmula (VII).

- 5. Los productos de f3rmula general (XVI) se preparan por hidr3lisis y metilaci3n simultaneas de un producto de f3rmula general:



(XVII)

en la que R' tiene el significado anteriormente indicado. La reacci3n se efectua en las condiciones mencionadas mas arriba para la preparaci3n del producto de f3rmula (VII)

10.

Los productos de f3rmula general (XVII) se preparan a su vez a partir del hidroxil-2 difenilmetano y de un alfa-cloroacetato de etilo conveniente, como se ha indicado precedentemente para la preparaci3n del producto de f3rmula (VIII).

15.

El ejemplo siguiente ilustra el procedimiento segun la invenci3n.

EJEMPLO -

20.

Se calienta a reflujo durante 17 horas una mezcla de 19,4 g de 3-(benzoil-3 metoxi-2 fenil)-2 propi3nico, 190 cm3 de 48% bromh3drico acuoso y 190 cm3 de 3-ac3tico. Se concentra a sequedad bajo presi3n reducida (20 mm de mercurio), se a3aden 100 cm3 de metanol y 100 cm3 de sosa 4 N y se calienta una hora al reflujo.

25.

Se concentra a sequedad bajo presi3n reducida (20 mm de mercurio). Se a3aden 250 cm3 de agua, se trata la soluci3n s3dica por 3 g de negro decolorante despu3s se la acidifica a pH = 1 por adici3n de 3-clorh3drico 12 N; se forma un aceite que se extrae por 900 cm3 de 3-oxido de isopropilo. Se lava la soluci3n et3rea por 100 cm3 de agua



y se la seca sobre sulfato sódico anhidro. Se trata por 3 g de negro -  
decolorante y se concentra a sequedad bajo presión reducida (20 mm de  
mercurio). Se obtienen 16,8 g de un aceite amarillo que se purifica -  
por cristalización en una mezcla de 60 cm<sup>3</sup> de óxido de isopropilo y -  
5. 90 cm<sup>3</sup> de éter de petróleo (P.E. = 40 - 65°C). Se obtienen de este mo  
do 13 g de ácido (benzoil-3 hidroxil-2 fenil)-2 propiónico que funde a  
102°C.

El ácido (benzoil-3 metoxil-2 fenil)-2 propiónico se prepara  
de la forma siguiente:

10. Se disuelven 19,5 g de ácido (bencil-3 metoxil-2 fenil)-2 -  
propiónico en 722 cm<sup>3</sup> de sosa N/10. Se añade un litro de agua y se cus  
la en 10 minutos una solución de 45,6 g de permanganato potásico en 1,9  
litros de agua. Se agita durante 16 horas a 20°C, acidifica la mezcla  
reaccional por adición de 200 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico 4,5 N, después se  
15. añaden 50 g de metabisulfito sódico. Se extrae 3 veces por 900 cm<sup>3</sup> en  
total de cloruro de metileno y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se  
trata por 5 g de negro decolorante y se concentra a sequedad bajo pre-  
sión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen así 19,4 g de ácido (ben  
zoil-3 metoxil-2 fenil)-2 propiónico que funde a 124°C.

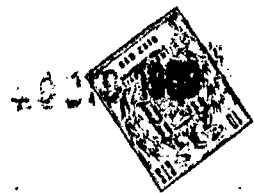
20. El ácido (bencil-3 metoxil-2 fenil)-2 propiónico se prepara -  
de la forma siguiente:

Se calienta a reflujo una mezcla de 18,1 g de oxo-2 metil-3  
bencil-7 dihidro-2,3 benzofurano, 76 cm<sup>3</sup> de sosa 4 N y 225 cm<sup>3</sup> de agua.  
Se añaden simultáneamente en una hora 77 g de sulfato de dimetilo y 152  
25. cm<sup>3</sup> de sosa 4 N manteniendo la temperatura del medio reaccional entre -  
50 y 80°C, después se calienta durante 3 horas a reflujo. Se refrigera y  
después se acidifica la mezcla reaccional por adición de 300 cm<sup>3</sup> de áci  
do clorhídrico 4 N. Se extrae 3 veces por 450 cm<sup>3</sup> en total de éter etí-  
lico, se secan los extractos etéreos sobre sulfato sódico anhidro, des-  
30. pués se trata por 3 g de negro decolorante y se concentra a sequedad -  
bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen así 19,5 g de áci  
do (bencil-3 metoxil-2 fenil)-2 propiónico en estado de aceite.

El oxo-2 metil-3 bencil-7 dihidro-2,3 benzofurano se prepara  
de la forma siguiente:



- Se calienta a reflujo durante 2 horas 63 g de etoxicarbonil-amino-2 metil-3 bencil-7 benzofurano en 450 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico - 12 N. Se refrigera y se extrae 3 veces por 1,5 litros en total de éter etílico. Se secan las soluciones etéreas sobre sulfato sódico anhidro,
5. después se trata la solución por 3 g de negro decolorante. Tras filtración y concentración a sequedad bajo presión reducida (20 mm de mercurio), se obtienen 52,8 g de un residuo cristalino que se purifica por recristalización en 200 cm<sup>3</sup> de ciclohexano. Se obtienen así 34 g de oxo-2 metil-3 bencil-7 dihidro-2,3 benzofurano que funde a 93<sup>o</sup>C.
10. El etoxicarbonil-amino-2 metil-3 bencil-7 benzofurano se prepara de la forma siguiente:
- Se calienta a reflujo durante 2 horas una solución de 48 g - de azidocarbonil-2 metil-3 bencil-7 benzofurano en 500 cm<sup>3</sup> de etanol. Se concentra a sequedad bajo presión reducida (20 mm de mercurio) y se
15. obtienen 52 g de etoxicarbonil-amino-2 metil-3 bencil-7 benzofurano que funde a 116-117<sup>o</sup>C.
- El azidocarbonil-2 metil-3 bencil-7 benzofurano se prepara de la forma siguiente:
- Se disuelven 51,4 g de clorocarbonil-2 metil-3 bencil-7 ben-
20. zofurano en 900 cm<sup>3</sup> de acetona. La solución obtenida se añade en una hora y manteniendo la temperatura de la mezcla reaccional a 10<sup>o</sup>C a una solución de 13 g de azoturo sódico en 480 cm<sup>3</sup> de agua; cristaliza un - producto. Se añaden entonces dos litros de agua y se separan los cristales por filtración. Tras lavado de los cristales por 1 litro de agua, -
25. después secado al aire, se obtienen 48 g de azidocarbonil-2 metil-3 - bencil-7 benzofurano que funde a 88<sup>o</sup>C.
- El clorocarbonil-2 metil-3 bencil-7 benzofurano se prepara de la forma siguiente:
- Se calienta a reflujo durante 3 horas 127,6 g de carboxi-2 -
30. metil-3 bencil-7 benzofurano en 350 cm<sup>3</sup> de cloruro de tionilo. Se concentra a sequedad bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se añaden 200 cm<sup>3</sup> de benceno y se concentra de nuevo a sequedad bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen así 125 g de clorocarbonil-2 metil-3 bencil-



-7 benzofurano que funde a 76°C.

El carboxi-2 metil-3 bencil-7 benzofurano se prepara de la forma siguiente:

5. Se calienta a reflujo durante 3 horas una mezcla de 28,3 g de etoxicarbonil-2 metil-3 bencil-7 benzofurano, 2 litros de etanol y 120 cm<sup>3</sup> de lejía de sosa 10 N. Se concentra a sequedad bajo presión reducida (30 mm de mercurio), se añaden 2 litros de agua y se extrae 3 veces por 900 cm<sup>3</sup> de óxido de isopropilo.

10. Se acidifica la solución acuosa sódica por adición de 200 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico concentrado (d = 1,19); se forma un aceite. Se le extrae por 2,1 litros de cloruro de metileno, se secan los extractos clorometilénicos sobre sulfato sódico anhidro; tras tratamiento por 30 g de negro decolorante, filtración y concentración a sequedad bajo presión reducida (20 mm de mercurio), se obtienen 315 g de un residuo cristalino que se purifica por recristalización en 800 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo.

15. Se obtienen así 102 g de carboxi-2 metil-3 bencil-7 benzofurano que funde a 174°C.

20. Por concentración de los licores madres a 1/3 de su volumen se obtiene una nueva cantidad de 45 g de carboxi-2 metil-3 bencil-7 benzofurano que funde a 174°C.

El etoxicarbonil-2 metil-3 bencil-7 benzofurano se prepara de la forma siguiente:

25. Se calienta bajo agitación durante 2 horas a 100°C una mezcla de 360 g de alfa-(bencil-2 fenoxi) acetilacetato de etilo y 3 Kg de ácido polifosfórico. Se vierte después en 15 litros de agua helada, se extrae por 6 litros de óxido de isopropilo, se lava la solución orgánica 3 veces por 2 litros de agua en total y se la seca sobre sulfato sódico anhidro. Se trata por 50 g de negro decolorante, se filtra y después se concentra a sequedad bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 298 g de etoxicarbonil-2 metil-3 bencil-7 benzofurano al estado de aceite.

30.



El alfa-(bencil-2 fenoxi) acetilacetato de etilo se prepara de la forma siguiente:

5. Se disuelven 334 g de hidroxil-2 difenilmetano en 2,5 litros de dimetilformamida. Se añade bajo nitrógeno en una hora 80,5 g de hidru- ro sódico impregnado de aceite Bayol ( al 54 % de hidru- ro). Se calien- ta a reflujo, después se añaden 298 g de alfa-cloroacetilacetato de eti- lo y manteniendo el reflujo durante una hora y media. Se concentra a - sequedad bajo presión reducida y se añade una solución de 200 cm3 de - ácido sulfúrico concentrado en 1,5 litros de agua. Se extrae 3 veces -  
10. por 2,5 litros en total de cloruro de metileno, se seca por sulfato de sodio anhidro. Tras filtración y concentración a sequedad bajo presión reducida (20 mm de mercurio), se obtienen 675 g de un aceite pardo.

15. Se disuelve este aceite en 600 cm3 de ciclohexano y se cru- matografía sobre 2 Kg de sílice. Se eluye por benceno y se recoge una fracción de 10 litros de volumen que se concentra a sequedad bajo pre- sión reducida. Se obtienen así 513 g de alfa-(bencil-2 fenoxi) acetil- acetato de etilo en estado de aceite.

El hidroxil-2 difenilmetano se prepara según CLAISEN, Ann. Chem., 442 , 210 (1.925).

20. El alfa-cloroacetilacetato de etilo se prepara según W.R. BOEHME, Org. Synth., 33, 45 (1.953).

N O T A

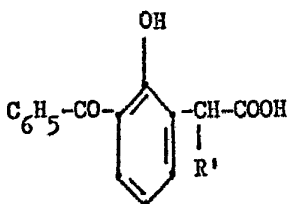
25. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así co- mo la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que - las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modifi- caciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental; tam- bien se hace constar que el invento se refiere a una solicitud de pa- tente presentada en Francia, con el número y fecha siguientes: PV. -  
30. 179.627 de 20 de diciembre de 1.968, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, sien- do lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se



20 DIC. 1969

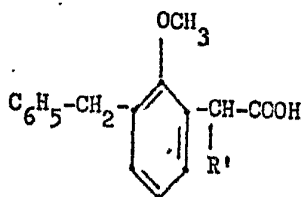
solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL ACIDO BENZOIL-3 FENILACETICO"; caracterizándose por lo siguiente:

5. 1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados del ácido benzoil-3 fenilacético de fórmula general:



en la que R' representa un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono caracterizado porque se oxida un producto de fórmula general:

10.



en la que R' tiene el significado anteriormente indicado, después se desmetila el producto obtenido y se transforma eventualmente el ácido obtenido en sal.

15.

2ª.- Procedimiento para la obtención de derivados del ácido benzoil-3 fenilacético, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

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

Madrid, 20 DIC. 1969

RHONE-POULENC S.A.

L. GOMEZ ACEBO Y MODELL  
s. p. Firmados: F. Hernández Ruiz.