

Ref. 00097

408405



Int. Cl. C07F//A61K

C E R T I F I C A D O  
D E  
A D I C I O N

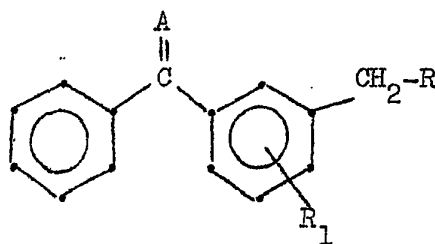
por "MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 402.151 por UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL ACIDO 3-BENZOIL-FENILACETICO", a favor de la razón social española ANTONIO GALLARDO S.A., residente en BARCELONA, calle Cardener 72-74.

= . = -

MEMORIA DESCRIPTIVA

En la patente principal nº 402.151, se realiza una descripción de un nuevo procedimiento de obtención de derivados del ácido 3-benzoil fenilacético.

5. En el presente certificado de adición se prevé el procedimiento para la obtención de derivados que respondan a la estructura





Siendo A, igual a Oxígeno, Azufre, Imino, Imino sustituido, Oxima, Oxima sustituida, etc.

5. donde R está representado por el grupo COOH o sus sales alcalinas, alcalino-terreas, de aluminio, u otros de interés farmacológico y donde también R, puede estar representado por las sales y amidas formadas con bases orgánicas, alifáticas, aromáticas o heterocíclicas.

R a su vez está formado por un grupo tetrazol de fórmula



15.  $R_1$ , está representado por H, alquilo de bajo peso molecular, nitro, amino, amino-sustituido, o halógenos, en cualquiera de las posiciones libres del anillo aromático.

Algunos de los compuestos que se obtienen estarán formados por la mezcla de sus isómeros "sin" y "anti", o bien presentarán formas aisladas en compuestos diferentes.

20. A continuación se describen algunos ejemplos ilustrativos.

EJEMPLO 1:

Separación de los isómeros "sin" y "anti" de 3-benzoxima-fenilacético:

25. El procedimiento general para la síntesis de 3-benzoximafenilacético fué descrito en nuestra patente nº 402.151.

El producto bruto de extracción con acetato de etilo, se toma con alcohol caliente y se deja cristalizando a la temperatura ambiente, con lo cual se separa un sólido

408405



de punto de fusión 164-66 que corresponde a la forma "anti".

De los alcoholes residuales por concentración, se separa al cabo de algún tiempo, un segundo producto cristallino de P. de F. = 151-53 que corresponde a la forma "sin".

5. La mezcla de ambos, separada en forma cristalina funde entre 151-164°.

EJEMPLO 2:

3-benzoifenilmetilentetrazol:

10. Se mezclan 12 g. (0,054 moles) de 3-benzoilfenil-acetonitrilo, 4,2 g. (0,065 moles) de azida de sodio y 3,4 g (0,065 moles) de cloruro amónico en 100 ml. de D.M.F. y se refluja con agitación durante 15 horas.

15. Se lleva a sequedad y el aceite residual se trata con 300 ml. de  $\text{ClH } 0,01 \text{ N}$  (en vitrina) y extrae con cloroformo.

Los extractos se lavan con agua, secan, decoloran y llevan a sequedad. Se obtiene un sólido embebido en aceite que se suelta muy bien con éter etílico. Se filtra y recristaliza de alcohol 8 g. P.F. 131-3°.

20. EJEMPLO 3

Sal sódica de la oxima del ácido 3-benzoilfenilacético:

25. Se disuelven 6,4 g (0,025 moles) de la oxima del ácido 3-benzoil fenilacético en 20 ml. de metanol y vierten sobre una disolución de 0,6 g (0,025 moles) de sodio en 20 ml. de metanol.

La disolución amarilla resultante se filrea, enfría y trata con éter etílico hasta turbidez incipiente. Se provoca la cristalización rascando las paredes del matraz y se deja una noche en reposo en la nevera. Se filtra el sólido.

408405



do blanco formado, se lava con éter y se seca a vacío en estufa a 85°. 10 horas, 5 g. P. de F. 227-31°.

EJEMPLO 4

Sal de la oxima del ácido 3-benzoifenilacético con 2-amino 2--tiazolina

5.

Se disuelven por separado en el mínimo de alcohol 4,7 g (0,018 moles) de la oxima del ácido 3-benzoifenilacético y 1,8 g. (0,018 moles) de 2-amino 2-tiazolina.

10. Se filtran y vierten uno sobre el otro. A los pocos minutos cristaliza un sólido blanco. Se filtra y lava con éter en el filtro. Peso: 5,7 g. P.F. 172-5°.

EJEMPLO 5

2-(3-benzoilfenilacetamida)-2-tiazolina

15. Se disuelven 21 g. (0,081 moles) del cloruro del ácido 3-benzoil fenilacético en 50 ml. de éter y se añaden en frío sobre una disolución de 3,3 g. (0,081 moles) de 2-amino-2-tiazolina y 8,2 g. (0,081 moles) de trietilamina en 50 ml. de dioxano. Terminada la adición (1/2 horas) se refluja una hora.

20. Vierte sobre agua, filtra y lava con agua, seguida de éter etílico en el filtro. Queda un sólido que se recristaliza de acetato de etilo.  
Peso: 20 g. P.F. 152,5°.

= . =

25.

N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones

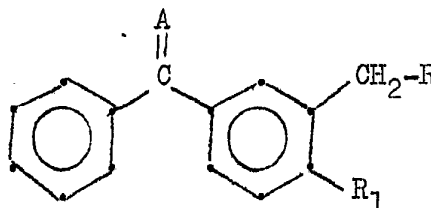
408405



ciones:

1. Mejoras en el objeto de la patente principal nº 402.151 por "Un procedimiento para la obtención de derivados del ácido 3-benzoil-fenilacético", que responden a la estructura

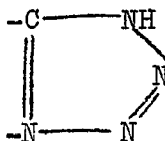
5.



10. Siendo A, igual a Oxígeno, Azufre, Imino, Imino sustituido, Oxima, Oxima sustituida,

R está representado por el grupo -COOH o sus sales alcalinas, alcalino-terreas, de aluminio o sales y amidas formadas con bases orgánicas, alifáticas, aromáticas o

15. heterocíclicas, y R, está formado por un grupo tetrazol de fórmula

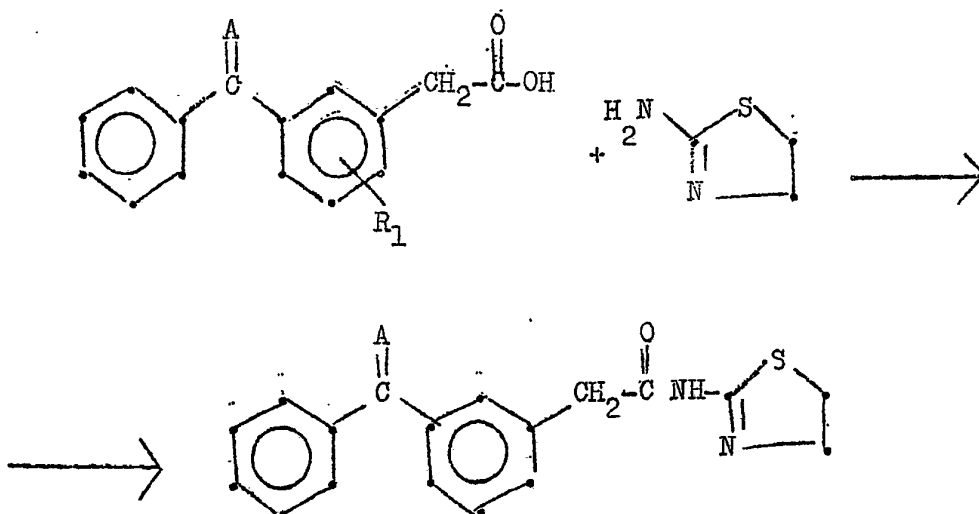


20. y por último R<sub>1</sub>: está representado por H, alquilo de bajo peso molecular, nitro, amino, amino sustituido o halógenos, en cualquiera de las posiciones libres del anillo aromático caracterizadas por la reacción de los compuestos citados anteriormente según el esquema

408405



5.



10.

que se efectua a temperatura entre 80 y 150°, con el empleo como solventes de Benceno, Tolueno, Xileno, dioxano y otros similares.

15.

2. Mejoras según la reivindicación anterior caracterizadas porque algunos de los compuestos que se obtienen quedan formados por la mezcla de sus isómeros "sin" y "anti" o bien en formas aisladas como compuestos diferentes, separados por cristalización fraccionada empleando como solventes alcohol, acetona o benceno.

20.

3. Mejoras en el objeto de la patente principal Nº 402.151 por "Un procedimiento para la obtención de derivados del ácido 3-benzoil-fenilacético.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 6 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 9 NOV. 1972  
P.a.

P. P.

Firmado: FELIPE PRIETO