

15 JUL



COTC/196119

428272

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

por veinte años,

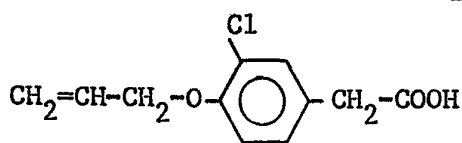
para todo el territorio español, por "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE DERIVADOS DEL ACIDO FENIL-ACETICO", cuyo privilegio se solicita a favor de la entidad nacional LABORATORIOS FERRER, S.L., domiciliada en Barcelona, Avda. Capitán López Varela, 106, y cuyos inventores son los ciudadanos españoles D. Carlos Ferrer Salat, domiciliado en Barcelona, calle Monasterio, 23, D. Massimo Bemporad Gutiérrez, domiciliado en Barcelona, calle Solana, 4 y D. Pedro Axerio Agnesetti, domiciliado en Barcelona, calle Provenza, 420, los cuales han hecho cesión de todos sus derechos sobre esta patente a la entidad solicitante.

M E M O R I A   D E S C R I P T I V A

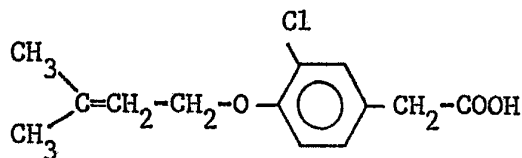
La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención del ácido 3-cloro-4-aliloxi-fenil-acético (Ia) y 3-cloro-4- $\gamma,\gamma$ -dimetilaliloxi-fenil-acético (Ib) de acción antipirética, antiinflamatoria, analgésica y antiespasmódica.

15 JUL 1954

-2-



Ia



Ib

5

10

15

20

25

30

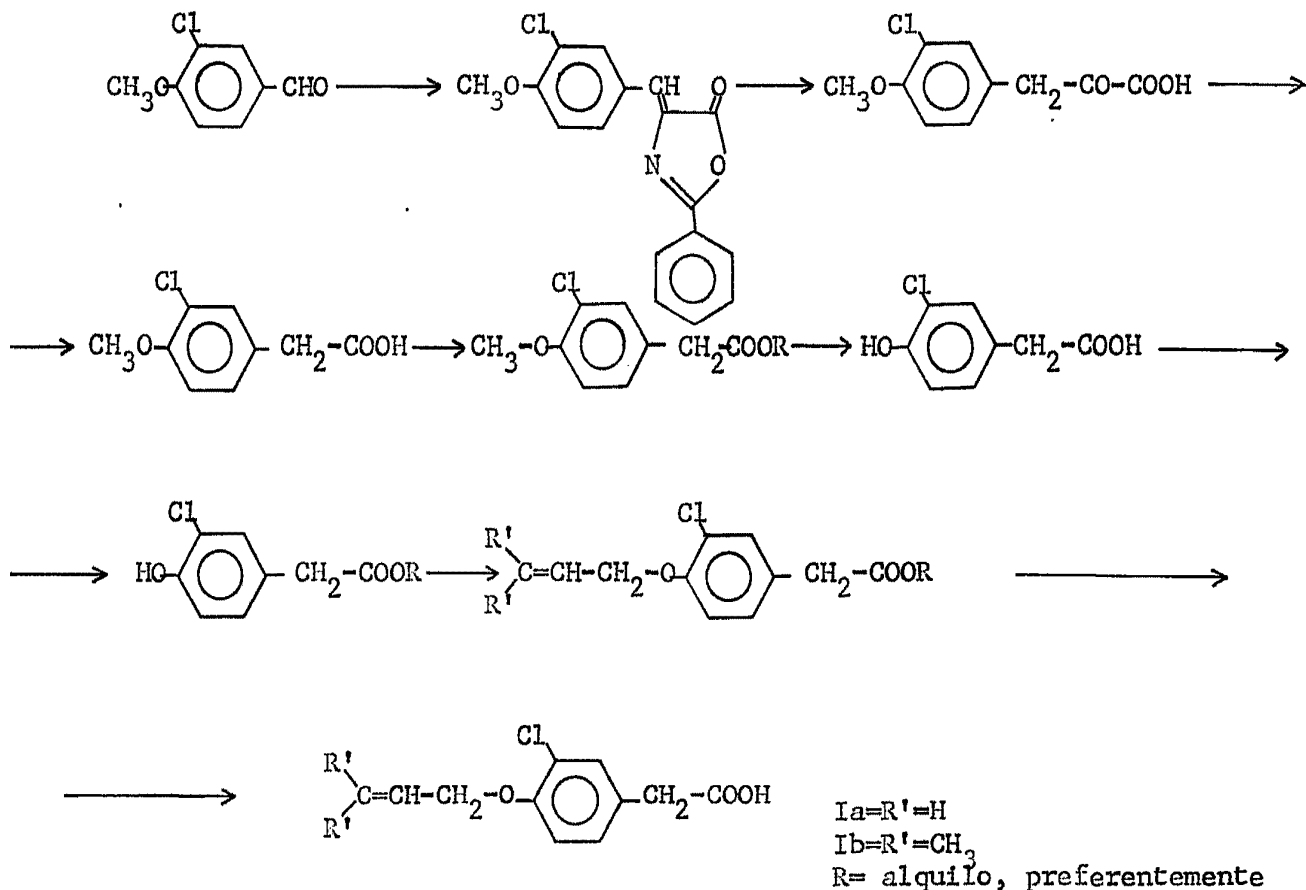
El procedimiento de obtención se basa fundamentalmente en la reacción del 3-cloro-4-metoxi-benzaldehído con ácido hipúrico, que conduce a la formación de la azlactona correspondiente, la cual, por hidrólisis da el ácido 3-cloro-4-metoxi-fenil-pirúvico. Este ácido se convierte en el 3-cloro-4-metoxi-fenil-acético por tratamiento con un oxidante como el peróxido de hidrógeno. Una ulterior desmetilación enérgica de este compuesto, previamente esterificado, rinde el ácido 3-cloro-4-hidroxi-fenil-acético. Este ácido, previamente esterificado, se hace reaccionar con un halogenuro de alilo o  $\gamma,\gamma$ -dimetilalilo, seguido de saponificación para dar los compuestos objeto de la presente invención, teniendo en cuenta que las tres reacciones últimas -esterificación, introducción del resto alilo o  $\gamma,\gamma$ -dimetilalilo y saponificación- de que consta la última fase del proceso se llevan a cabo sin aislar los productos intermedios, por lo que se verifica en una sola operación en el laboratorio.

En consecuencia el rendimiento total de las distintas operaciones es más elevado y el material usado es más sencillo que en otros procedimientos conocidos con todo lo cual se obtienen unas evidentes ventajas en el objeto de esta patente de invención.

Las expresadas reacciones se muestran en el



siguiente esquema:



20 A título ilustrativo no limitativo dentro de la esencia de la invención, se describen algunos ejemplos referidos a la obtención del compuesto de fórmula I, según las líneas del procedimiento preconizado, industrializable naturalmente, empleando cantidades mayores a las expuestas.

25 Ejemplo 1 .- (Preparación del 3-cloro-4-metoxi-fenil-acetato de metilo).

30 En un mortero se mezclan cuidadosamente 342 gramos de 3-cloro-4-metoxi-benzaldehído con 384 gramos de ácido hipúrico seco y 160 gramos de acetato sódico, recién purificado por fusión. La mezcla resultante se pasa a un balón de 5 litros, se agregan 600 gramos de anhídrido acético y se



calienta suavemente sobre red metálica, agitando ligeramente. Cuando la temperatura de la mezcla fundida alcanza los 110 grados centígrados se provee el balón de un refrigerante de reflujo y se  
5 calienta 2 horas en baño maría. Se agregan lentamente 500 centímetros cúbicos de alcohol de 96 grados y la mezcla se deja reposar 12 horas. Se filtra la masa de cristales que se han separado, se lavan los cristales con alcohol y finalmente con agua. El  
10 producto húmedo constituido por la azlactona del ácido-benzoil-amino- $\beta$ -(3-cloro-4-metoxi-fenil)-acrílico se emplea en la operación sucesiva.

La azlactona que acabamos de mencionar, se pasa a un balón de 5 litros y se le agregan 2 litros  
15 de una solución de hidróxido sódico al 10%. Se provee el balón de agitación mecánica y refrigerante y se calienta a reflujo durante 6 horas, hasta que finaliza el desprendimiento de amoníaco. La solución resultante contiene las sales sódicas del  
20 ácido 3-cloro-4-metoxi-fenil-pirúvico y del ácido benzoico. Se rodea el balón de una mezcla frigorífica de hielo y salmuera. Se agregan 170 centímetros cúbicos de solución de hidróxido sódico al 40%, mediante embudo de llave, con buena agitación, y 150  
25 centímetros cúbicos de una solución de peróxido de hidrógeno al 30% previamente diluida con 150 centímetros cúbicos de agua. Esta solución se agrega lentamente, procurando que en ningún momento la temperatura interna supere los 15 grados centígrados. Una  
30 vez agregado todo el peróxido de hidrógeno, se deja reposar la mezcla 12 horas. Se agrega con precaución 1 litro aproximadamente de ácido clorhídrico concen-

15 JUN 1954



trado (densidad = 1.19), hasta reacción ácido al rojo Congo. La mezcla se calienta a 50-60 grados centígrados y se extrae 3 veces con 600 centímetros cúbicos de benceno caliente. Los extractos bencénicos se reúnen y se desecan sobre sulfato sódico anhidro. Se elimina el benceno por evaporación a presión reducida y al residuo se añaden 2 litros de metanol. Se añaden lentamente 30 centímetros cúbicos de ácido sulfúrico concentrado y se refluye 5 horas. El exceso de alcohol se elimina por evaporación a presión reducida. El residuo se vierte sobre 1 litro de agua y se extrae el aceite tres veces con 600 centímetros cúbicos de benceno. Los extractos bencénicos se reúnen, se lavan dos veces con solución diluida de carbonato sódico y con una solución al 15% de cloruro sódico. Se deseca sobre sulfato sódico anhidro. Se evapora el benceno a presión reducida y el aceite residual constituido por los ésteres metílicos del ácido benzoico y del ácido 3-cloro-4-metoxi-fenil-acético se destilan a presión reducida, recogién dose el 3-cloro-4-metoxi-fenil-acetato de metilo a 140-150 grados centígrados (2 mmHg). El rendimiento es aproximadamente del 50% sobre la azlactona de partida.

Ejemplo 2.- (Preparación del ácido 3-cloro-4-hidroxi-fenil-acético).

En un matraz de Claisen, se introduce por el tubo lateral otro de diámetro inferior que llegue hasta el fondo del balón. Se introduce el éster obtenido en el ejemplo anterior (aproximando, 160 gramos) y se le agregan 480 gramos de ácido

15 JUN 1952

yodhídrico al 57%, recién destilado sobre ácido hipofosforoso. Por el tubo lateral se hace burbujear una corriente de anhídrido carbónico o nitrógeno, se provee el matraz de un refrigerante ascendente y se calienta a reflujo durante 15 minutos. Después se destila la mezcla a presión reducida (trompa de agua), en atmósfera inerte hasta que haya pasado la mayor parte del producto puesto en obra. El residuo se diluye y se extrae 3 veces con 200 centímetros cúbicos de benceno. La solución bencénica se lava con una disolución de tiosulfato sódico y se deseca sobre sulfato sódico anhidro. Se concentra la solución bencénica hasta la mitad del volumen inicial y se agrega igual volumen de éter de petróleo. Cristaliza el ácido 3-cloro-4-hidroxi-fenil-acético puro, que se recoge sobre filtro y se lava con una solución de benceno y éter de petróleo en partes iguales, con un rendimiento del 90%.

La fórmula empírica del compuesto obtenido es  $C_8H_7Cl O_3$  y se presenta como un sólido cristalino blanco, cuyo punto de fusión es 106-108 grados centígrados.

Ejemplo 3.- (Preparación del ácido 3-cloro-4-aliloxi-fenil-acético).

Se disuelven 186,5 gramos del ácido 3-cloro-4-hidroxi-fenil-acético en 1.000 centímetros cúbicos de etanol del 99% y se agregan 15 centímetros cúbicos de ácido sulfúrico concentrado. Se calienta a reflujo durante 6 horas. Se enfría a temperatura ambiente y se agregan cuidadosamente un exceso de carbonato potásico anhidro, para neutralizar el áci-



do sulfúrico. Se filtra el sulfato potásico formado y el carbonato empleado en exceso, devolviéndose el filtrado al reactor, añadiéndose con agitación un equivalente de metóxido sódico. Mediante un embudo de llave se agregan 133 gramos de bromuro de alilo y se mantiene la mezcla reaccionante bajo agitación durante 6 horas hasta completa desaparición de la reacción alcalina del medio. A la solución se agregan 60 gramos de hidróxido potásico disuelto en 150 centímetros cúbicos de agua y se hierve a reflujo 2 horas. El exceso de alcohol se evapora en vacío y el aceite residual se diluye con agua. Se enfría y se separa el ácido 3-cloro-4-aliloxi-fenil-acético, agregando un ácido mineral. El rendimiento es del 80% sobre el ácido 3-cloro-4-hidroxi-fenil-acético.

La fórmula empírica del compuesto obtenido es  $C_{11}H_{11}Cl O_3$  y recristalizado de benceno-éter de petróleo, funde a 90-92 grados centígrados.

Ejemplo 4.- (Preparación del ácido 3-cloro-4- $\gamma,\gamma$ -dimetilaliloxi-fenil-acético).

Se disuelven 186,5 gramos de ácido 3-cloro-4-hidroxi-fenil-acético en 1.000 centímetros cúbicos de metanol y se agregan 15 centímetros cúbicos de ácido sulfúrico concentrado. Se calienta a reflujo durante 6 horas. Se enfría y se neutraliza el ácido sulfúrico con carbonato potásico anhidro. Se filtra y el alcohol se elimina por evaporación. El residuo se diluye con agua y se extrae con benceno. La solución bencénica lavada con solución diluída de carbonato sódico y luego con agua se deseca sobre sulfato sódico anhidro. Se evapora el



benceno y el residuo se disuelve en 400 centímetros cúbicos de acetona anhidra. Se agregan 165 gramos de bromuro de  $\gamma,\gamma$ -dimetilalilo recién destilado y 100 gramos de carbonato potásico anhidro. Se re-  
5 fluye con agitación durante 6 horas. Se destila la acetona y el residuo se disuelve en 300 centímetros cúbicos de etanol de 96 grados y se agregan 150 centímetros cúbicos de solución de hidró-  
10 xido potásico al 40%. Se refluje durante 2 horas. Se evapora el etanol en vacío y el aceite residual se diluye con agua, acidificando seguidamente con ácido clorhídrico concentrado, con lo cual precipita el ácido 3-cloro-4- $\gamma,\gamma$ -dimetilaliloxi-fenil-  
15 acético. El rendimiento es del 80% sobre el ácido 3-cloro-4-hidroxi-fenil-acético.

La fórmula empírica del compuesto obtenido es  $C_{13}H_{15}Cl O_3$  y recristalizado de benceno-éter de petróleo funde a 80-82 grados centígrados.

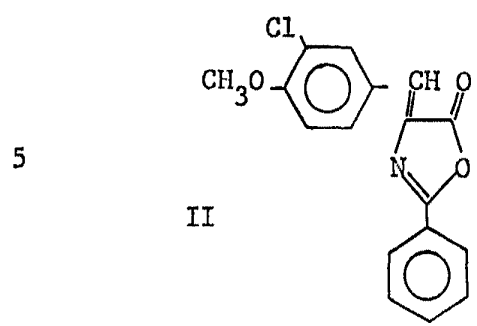
20 Descrita la esencialidad de la invención de modo suficiente como para poder ser llevada a la práctica por técnico en la materia, se recaba hacer extensivo el privilegio que se solicita a las variaciones de detalle que no alteren la esencia de la invención resumida en sus detalles de  
25 novedad en la siguiente nota reivindicatoria, que extracta, resume y complementa a la memoria que antecede.

NOTA REIVINDICATORIA

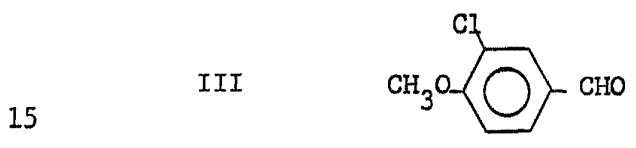
30. 1ª.- Procedimiento de obtención de derivados del ácido fenil-acético, caracterizándose por

15 JUN 1952

obtenerse la azlactona II de fórmula:

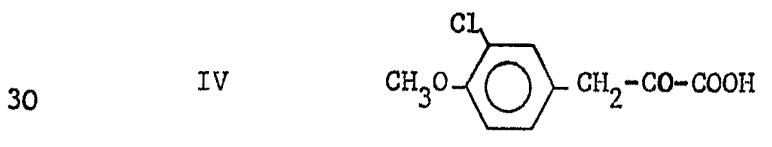


10 que se caracteriza por la reacción del producto de fórmula III:



20 con ácido hipúrico en las condiciones ordinarias de obtención de azlactonas, no siendo necesario el secado del compuesto obtenido para el siguiente paso de síntesis.

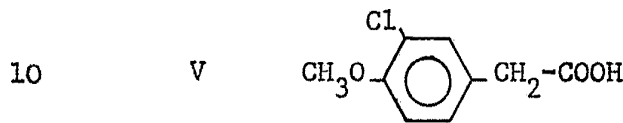
25 2ª.- Procedimiento de obtención de derivados del ácido fenil-acético, según la anterior reivindicación, obteniéndose el ácido 3-cloro-4-metoxifenil-pirúvico (IV) en forma de su sal sódica o potásica a partir de la azlactona II:



RG

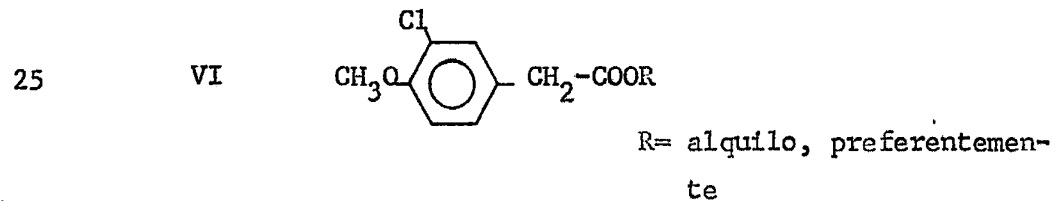
por hidrólisis en solución acuosa de pH básico, resultando innecesario su aislamiento para el siguiente paso de síntesis.

5 3a.- Procedimiento de obtención de derivados del ácido fenil-acético, según las anteriores reivindicaciones, en particular el ácido 3-cloro-4-metoxi-fenil-acético (V):



15 por tratamiento de IV con un oxidante tal como el peróxido de hidrógeno en medio alcalino a temperatura moderada, usándose el compuesto V crudo, para el siguiente paso de síntesis.

20 4a.- Procedimiento de obtención de derivados del ácido fenil-acético, de acuerdo con las anteriores reivindicaciones, y en particular, obtención del éster del ácido 3-cloro-4-metoxi-fenil-acético (VI) de fórmula general:



30 por reacción del compuesto V en exceso de R-OH en presencia de un catalizador ácido, seguido de los pasos corrientes de purificación de ésteres.

5a.- Procedimiento de obtención de deriva-

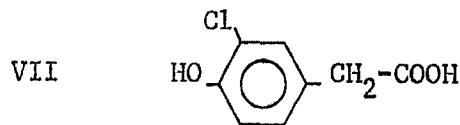
*Handwritten signature or initials.*

15 JUN 1952



dos del ácido fenil-acético, según las reivindicaciones anteriores, y en particular obtención del ácido 3-cloro-4-hidroxi-fenil-acético, de fórmula VII

5



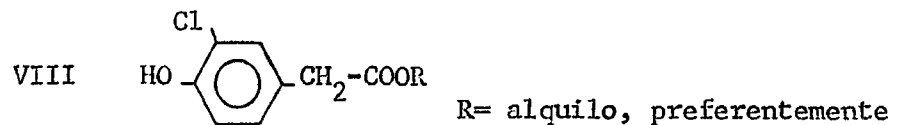
10

según reacción del éster VI con un agente desmetilante, preferentemente un halogenuro de hidrógeno que convierte también simultáneamente el grupo éster del compuesto VI en el grupo ácido carboxílico del producto VII.

15

6a.- Procedimiento de obtención de derivados del ácido fenil-acético, según reivindicaciones anteriores, y en particular obtención de un éster del ácido 3-cloro-4-hidroxi-fenil-acético de fórmula VIII:

20



25

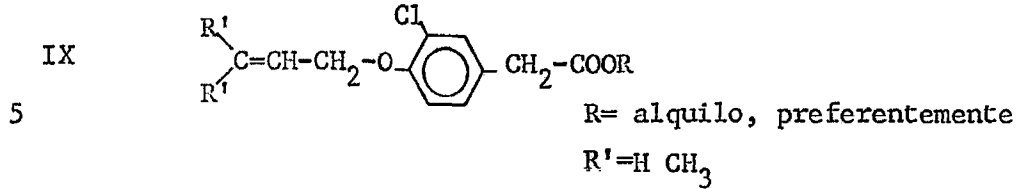
según procedimiento de la reivindicación 4a, no siendo necesario purificar el compuesto VIII para el siguiente paso de síntesis.

30

7a.- Procedimiento de obtención de derivados del ácido fenil-acético, de acuerdo con las anteriores reivindicaciones, y en particular ob-



tención del éster de fórmula IX

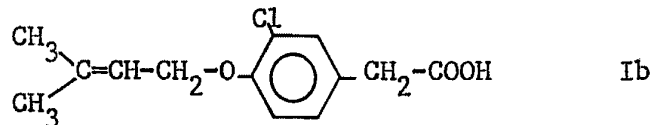
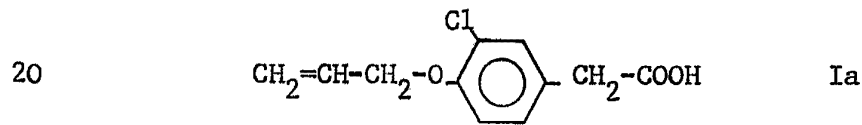


10

por reacción del compuesto VIII con un halogenuro de fórmula  $\begin{array}{c} R' \\ \diagdown \\ C \\ \diagup \\ R' \end{array} = CH_2-CH_2-X$ , principalmente el bromuro, catalizado por una base no siendo necesario purificar IX para el siguiente paso de síntesis.

15

8a.- Procedimiento de obtención de derivados del ácido fenil-acético, según las reivindicaciones anteriores, y particularmente obtención del ácido 3-cloro-4-aliloxi-fenil-acético (Ia) y del ácido 3-cloro-4- $\gamma,\gamma$ -dimetilaliloxi-fenil-acético (Ib)



25

por saponificación del compuesto IX en medio alcalino, empleando para ello los catalizadores básicos usuales en dichas hidrólisis.

30

9a.- Procedimiento de obtención de derivados del ácido fenil-acético, según las reivindicaciones 6a, 7a y 8a, caracterizado esencialmente porque al llevarse a cabo la última fase del proceso sin aislar los productos intermedios, las tres reacciones -esterificación, introducción del



resto alilo y saporificación- se verifican en una  
sóla operación.

10a.- "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE DERI-  
VADOS DEL ACIDO FENIL-ACETICO".

5

Todo ello tal y conforme queda descrito  
en la memoria y nota que antecede y que consta  
de trece hojas mecanografiadas y foliadas por una  
sola cara.

Madrid, 15 JUL. 1974

PASCUAL CIVANTO

P.P.

Firmado: Francisco Gil Mulero