

500015

	A61K

M E M O R I A D E S C R I P T I V A

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: WILLIAM H. RORER, INC.

Domicilio: 500 Virginia Drive, FORT WASHINGTON,
Pennsylvania, Estados Unidos.

Enunciado: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE ACIDO α , -3-DICLORO-4-CICLOHEXIL
FENILACETICO.

Prioridad: De la solicitud de patente canadiense
Nº 197.875 del 19 de Abril 1974

TR

1 Esta invención se refiere a un nuevo procedimiento
para la preparación de ácido $\alpha,3$ -dicloro-4-ciclohexilfenil-
acético que es un compuesto de la máxima utilidad ya que pro-
pórciona una inhibición significativa del desarrollo de la
5 inflamación causada por la poliartritis al mismo tiempo que
manifiesta notables actividades analgésica y antipirética.

 De acuerdo con esta invención, se trata una solución
de óxido de 4-ciclohexil-3, α, α -tricloroestireno ~~en tetrahidrofurano con cloruro~~
de hidrógeno anhidro, en un disolvente del tipo etéreo, segui-
do de tratamiento con un haluro de un metal del Grupo IIB o
10 IIIa. Otra realización de la invención consiste en el trata-
miento del óxido de 4-ciclohexil-3, α, α -tricloroestireno con
una solución acuosa concentrada de cloruro de hidrógeno o una
solución alcalina fuerte como hidróxido sódico o hidróxido po-
15 tásico, seguido de tratamiento con un haluro de un metal del
Grupo IIB o IIIA, con lo que se obtiene el ácido $\alpha,3$ -dicloro-
4-ciclohexilfenilacético deseado. Como ejemplo de haluros de
metales de los Grupos IIB y IIIA podemos mencionar el cloruro
de cinc, el cloruro de aluminio o el tricloruro de boro.

20 El epóxido de partida se obtiene tratando el 3-cloro-4-
ciclohexilfenil- α, α, α -triclorometilcarbinol con un agente re-
ductor como n-butil-litio, separando el cloruro de litio for-
mado y recuperando el 3-cloro-4-ciclohexilfenil- α, α -dicloro-
epóxido deseado.

25

--

EJEMPLO 1

Oxido de 4-ciclohexil- $\alpha,\alpha,3$ -tricloroestireno

1
5
10
Se disuelven 34,2 g (0,1 moles) de 3-cloro-4-ciclohexil-
fénil- α,α,α -triclorometilcarbinol en 300 ml de tetrahidro-
furano y se trata con un equivalente de n-butil-litio en te-
trahidrofurano a -30°C . Después se deja que la solución se
caliente gradualmente a la temperatura ambiente, con lo que
precipita el cloruro de litio. Se filtra la mezcla y el fil-
trado se evapora a presión reducida y a la temperatura ambien-
te para dar el óxido de 4-ciclohexil- $\alpha,\alpha,3$ -tricloroestireno.

EJEMPLO 2

Acido $\alpha,3$ -dicloro-4-ciclohexilfenilacético

15
20
25
Se agitan 30,5 (0,1 moles) de óxido de 4-ciclohexil-
 $\alpha,\alpha,3$ -tricloroestireno y se calienta a reflujo durante 4 ho-
ras con 400 ml de hidróxido sódico al 10 %. Se enfría la mez-
cla de reacción y se neutraliza con HCl concentrado, evaporan-
do después a sequedad para obtener el ácido 3-cloro-4-ciclohe-
xilfenilglicólico. Este material se trata con 81,6 g de ZnCl_2
y 63 g de ácido clorhídrico concentrado y se calienta a 100°C
con agitación, durante 2 horas. La mezcla se extrae con éter.
La capa etérea se lava con ácido clorhídrico al 10 % y des-
pués con agua y luego se seca sobre sulfato sódico y se fil-
tra. Se añade dietilamina al filtrado etéreo, se recoge la
sal de dietilamina y se lava con éter para dar sal de dietil-
amina del ácido $\alpha,3$ -dicloro-4-ciclohexilfenilacético, p.f.

1 114-115°C.

EJEMPLO 3

Acido $\alpha,3$ -dicloro-4-ciclohexilfenilacético

5 Se agitan 30,5 g (0,1 moles) de óxido de 4-ciclohexil-
 $\alpha, \alpha, 3$ -tricloroestireno y se calientan a reflujo durante 2 ho-
ras con 100 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se enfría la
mezcla de reacción, se añaden 81,6 g de $ZnCl_2$ y de nuevo se
calienta la mezcla de reacción durante 2 horas a reflujo. Se
enfría la mezcla y se extrae con éter. La capa etérea se la-
10 va con ácido clorhídrico al 10 % y después con agua, se seca
sobre sulfato sódico y se filtra. Se añade dietilamina al fil-
trado etéreo, se recoge la sal de dietilamina y se lava con
éter para dar sal de dietilamina de ácido $\alpha,3$ -dicloro-4-ci-
clohexilfenilacético, p.f. 114-115°C.

15

EJEMPLO 4

Acido $\alpha,3$ -dicloro-4-ciclohexilfenilacético

20 Se calientan a reflujo 30,5 g (0,1 moles) de óxido de
4-ciclohexil- $\alpha, \alpha, 3$ -tricloroestireno en 300 ml de tetrahidrofu-
rano y se hace pasar una lenta corriente de ácido clorhídrico
gaseoso durante 4 horas. Se separa el tetrahidrofurano a va-
cío para formar un residuo sólido. El residuo se trata con
81,6 g de $ZnCl_2$ y 63 g de ácido clorhídrico concentrado y se
calienta a 100°C con agitación durante 2 horas. La mezcla se
extrae con éter. La capa etérea se lava con ácido clorhídrico
25 al 10 % y después con agua y a continuación se seca sobre sul-

1 cloruro de hidrógeno anhidro, o con una solución acuosa concen-
trada de cloruro de hidrógeno o con una solución alcalina fuer-
te de un hidróxido metálico, seguido de tratamiento con un ha-
luro de un metal del Grupo IIB o IIIA para formar el produc-
5 to deseado.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde se
hace reaccionar el 3-cloro-4-ciclohexil- α,α -dicloroepóxido
con una solución acuosa concentrada de cloruro de hidrógeno.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde
10 se hace reaccionar el 3-cloro-4-ciclohexil- α,α -dicloroepóxido
con un hidróxido metálico alcalino fuerte.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde
se hace reaccionar el 3-cloro-4-ciclohexil- α,α -dicloroepóxi-
do con cloruro de hidrógeno anhidro en un disolvente etéreo.

15 5. Se reivindica por último como objeto sobre el que
ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PRO-
CEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDO α , -3-DICLORO-4-CI-
CLOHEXILFENILACETICO.

20 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre-
sente memoria descriptiva que consta de seis páginas mecano-
grafiadas.

Madrid, 25 Marzo 1.975

BERNARDO UNGRIA

P. 111

25