



19 ES	11	NUMERO	446581	10 A1
	21			
	22	FECHA DE PRESENTACION	1-4-1976	

P.- 62.662
Case 567

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
13817/75	4-4-75	Gran Bretaña
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C, C07D / AG 1K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ACIDOS 2-ARILPROPIONICOS"		
71 SOLICITANTE (S)		
THE BOOTS COMPANY LIMITED		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
1 Thane Road West, Nottingham, NG2 3AA, Inglaterra		
72 INVENTOR (ES)		
John Stuart Nicholson y John Leslie Turner		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

TGG.



La presente invención se refiere a agentes terapéuticos, y en particular a un procedimiento para preparar agentes terapéuticos.

Es bien sabido que gran número de ácidos 2-arilpropiónicos y sus derivados tienen valiosas propiedades terapéuticas, y muchos poseen, por ejemplo, actividad antiinflamatoria. La presente invención se refiere a un método para preparar tales ácidos, y a métodos para preparar compuestos intermedios para estos ácidos.

Se han propuesto diversos métodos para preparar ácidos 2-arilpropiónicos, incluyendo procedimientos que implican como compuestos intermedios ácidos 2-aril-2-hidroxi-propiónicos o sus derivados. En tales procedimientos se convierten los ácidos 2-aril-2-hidroxi-propiónicos en el ácido 2-arilpropiónico deseado, en los que el grupo hidroxilo se reemplaza por hidrógeno, de diversas maneras conocidas. Por ejemplo, los ácidos 2-aril-2-hidroxi-propiónicos se pueden deshidratar a los correspondientes ácidos 2-arilacrílicos. Estos se pueden hidrogenar luego, para formar los ácidos 2-arilpropiónicos deseados. Es sabido que con algunos ácidos 2-arilpropiónicos, la mayoría o casi toda la actividad terapéutica de uno de los estereoisómeros es mayor que la de su enantiómero. Si se desea, el ácido 2-arilacrílico se puede hidrogenar bajo condiciones que formen preferentemente uno de los estereoisómeros del ácido 2-arilpropiónico, en mayor proporción que su enantiómero. Así, una vía eficaz para la preparación de ácidos 2-aril-2-hidroxi-propiónicos es muy deseable.

En la patente británica 971.700 se describe un procedimiento en el que se hace reaccionar piruvato de



etilo con un reactivo de Grignard, dando un éster de ácido 2-aril-2-hidroxi-
 2-propiónico que se hidroliza al ácido 2-aril-2-hidroxi-
 2-propiónico. También se ha expuesto (Chemistry and
 Industry 1970, 159) que se puede hacer reaccionar un bromu-
 5 ro de arilmagnesio con ácido pirúvico, para dar un ácido
 2-aril-2-hidroxi-2-propiónico. Sin embargo, los rendimientos en
 estos procedimientos tienden a ser bajos. Por ejemplo, en
 dos procedimientos típicos, cuyos detalles se dan más ade-
 lante, los rendimientos son 14,5 y 18%.

10 Se ha hallado ahora que cuando se hace
 reaccionar un bromuro de arilmagnesio con ciertas sales o
 con ciertas amidas de ácido pirúvico, el producto de adición
 resultante se obtiene en mayor rendimiento que cuando se hace
 reaccionar el bromuro de arilmagnesio con ácido pirúvico o
 15 un éster del mismo. Por ejemplo, se han obtenido rendimientos
 de más del 70% de ácido 2-(2-fluoro-4-bifenilil)-propiónico
 de gran calidad haciendo reaccionar piruvato sódico con bro-
 muro de 2-fluoro-4-bifenililmagnesio.

20 Así, según la presente invención se pro-
 porciona un procedimiento para preparar un compuesto de
 fórmula I:



25 donde Ar es un grupo arilo, que comprende hacer reaccionar
 un compuesto de Grignard obtenido de Ar_1Br y magnesio, don-
 de Ar_1 es Ar o un grupo convertible a Ar por acidificación,
 con un compuesto de fórmula II:

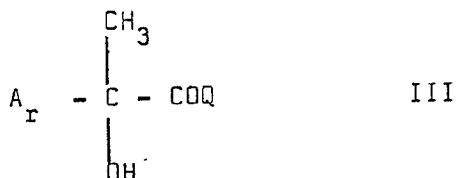


30 donde Z es OM o NR_1R_2 , donde M es un metal alcalino, y R_1



y R_2 son alcoholilo, alqueniilo o arilo iguales o diferentes, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros, y acidificar la mezcla para dar un compuesto de fórmula III:

5



10

donde Q es OH o NR_1R_2 , y convertir éste, de manera conocida, en el compuesto de fórmula I.

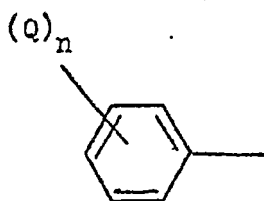
La presente invención incluye también el procedimiento de preparar los compuestos de fórmula III según se ha descrito antes.

15

En general $\text{Ar}_1 = \text{Ar}$. El término "arilo" incluye también el heteroarilo, p.ej. tienilo, tiazolilo, pirrolo y triazinilo.

El grupo Ar es en general un grupo fenilo sustituido de fórmula:

20



25

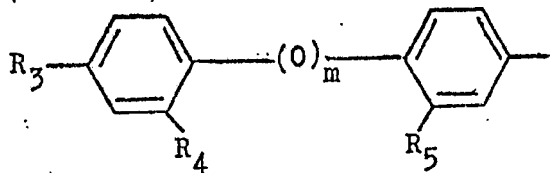
donde n es un entero de 1 a 4, preferiblemente 1 o 2, y Q son iguales o diferentes, y se aligan de alcoholilo, preferiblemente alcoholilo C_{1-8} , p.ej. de tres a siete átomos de carbono, y especialmente ciclohexilo; cicloalcoholilo sustituido con alcoholilo, p.ej. ciclohexilo sustituido con monometilo y monoetilo; arilo, p. ej. fenilo y fenilo sustituido con, por ejemplo, 1 o 2 alcoholilos, preferiblemente alcoholilos C_{1-4} , alcoxi, preferiblemente alcoxi C_{1-4} , alcoholiltios, preferi-

30



blemente alcoholtilios C_{1-4} , especialmente metiltio, cianos
 o halógenos, p.ej. flúor y cloro; alcoxi, preferiblemente
 alcoxi C_{1-4} , p.ej. metoxi e isopropoxi; cicloalcoxi, p.ej.
 ciclohexiloxi; ariloxi, p.ej. fenoxi y fenoxi sustituido con,
 5 por ejemplo, 1 ó 2 átomos de halógeno, especialmente cloro
 o flúor; alcoholtilio, preferiblemente alcoholtilio C_{1-4} , p.ej.
 metiltio, etiltio, propiltio y n-butiltio; aralcoholtilio;
 cicloalcoholtilio; ariltio, p.ej. feniltio; arilcarbonilo,
 p.ej. benzofilo y tenofilo; N-alcohol-N-arilamino en el que el
 10 arilo es, p.ej., fenilo o fenilo sustituido con, por ejemplo,
 uno o más átomos de halógeno, especialmente flúor o cloro;
N-alcohol-N-arilsulfonamido; trifluorometilo; halógeno, p.
 ej. flúor o cloro; dialcoholamino; piridilo; piperidilo;
 furilo; morfolino; tiamorfolino; pirrolidinilo; pirrolilo;
 15 tienilo; o dos grupos Q forman juntos un anillo carbocíclico
 o heterocíclico, los cuales anillos pueden ser aromáticos,
 p.ej. naftilo y naftilo sustituido. Cuando Q es un grupo
 heterocíclico puede estar sustituido o no sustituido.

Son ejemplos de compuestos aquellos en los
 20 que el sustituyente o uno de los sustituyentes Q está en po-
 sición 4, y es alcoholilo, p.ej. isobutilo, o cicloalcoholilo,
 p.ej. ciclohexilo. Son compuestos particularmente preferi-
 dos aquéllos en los que Ar es



donde m es 0 ó 1, y R_3 , R_4 y R_5 pueden ser iguales o dife-
 30 rentes, y se eligen de entre hidrógeno, cloro, flúor o meto-



xi, siendo al menos uno cloro, flúor o metoxi, y preferiblemente fluor. Son especialmente preferidos aquellos compuestos en los que m es 0.

Los siguientes son ejemplos de tales grupos Ar preferidos:

5

10

15

20

m	R ₃	R ₄	R ₅
0	H	F	H
0	H	H	F
0	H	F	F
0	F	F	H
0	F	H	F
0	F	F	F
0	F	H	H
1	F	H	H
1	F	F	H
1	H	F	H
1	F	Cl	H
1	Cl	H	H
0	H	H	OMe
0	Cl	F	F
0	F	F	Cl
0	F	Cl	F
0	Cl	H	H

25

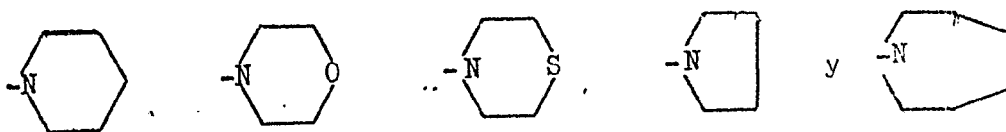
Otros grupos Ar particularmente adecuados incluyen el 2-(6-metoxi-2-naftilo), y aquéllos en los que n es 1 y Q está en posición 3, y es benzoílo o fenoxi.

30

R₁ y R₂ son, por ejemplo, alcoholo inferior, p.ej. de 1 a 4 átomos de carbono, y especialmente ambos metilo o ambos etilo. Ejemplos de anillos adecuados



de los que pueden formar parte R_1 y R_2 incluyen:



5

10

15

20

25

30

los cuales anillos pueden llevar opcionalmente uno o más sustituyentes, p.ej. alcoholo C_{1-4} . Cuando R_1 o R_2 es arilo, éste es generalmente fenilo, pero también puede ser fenilo sustituido, p.ej. tolilo. Sin embargo, generalmente se prefiere que en el compuesto II Z sea OM, y M sea preferiblemente sodio. Cuando se usa una sal metálica, el método de su preparación puede afectar al rendimiento del ácido 2-aril-2-hidroxipropiónico. Si la sal forma un hidrato es preferible entonces prepararla en un medio no acuoso, preferiblemente un alcohol C_{1-4} , p.ej. metanol. Sin embargo, en el caso del piruvato sódico se obtienen resultados satisfactorios cuando la sal se prepara haciendo reaccionar ácido pirúvico con carbonato sódico en agua, evaporando la solución y secando el residuo bajo vacío.

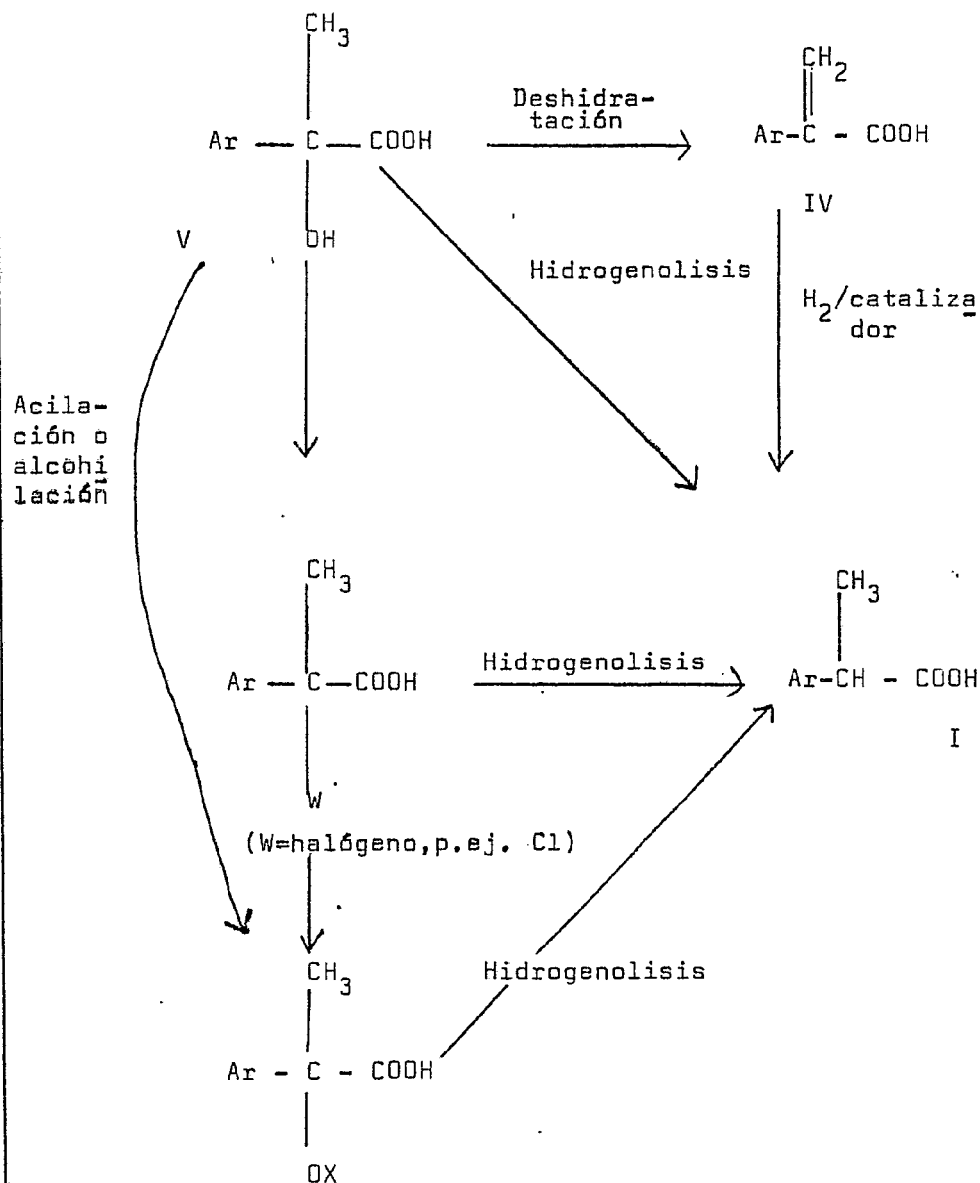
La reacción para producir el compuesto de fórmula III se efectúa generalmente de manera usual para reacciones de Grignard, p.ej. en un medio anhidro apróximo, preferiblemente un éter, por ejemplo tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano o una mezcla de uno o más de ellos. La reacción se efectúa generalmente a una temperatura de -20 a $+150^{\circ}\text{C}$, preferiblemente -10 a 70°C . Se puede efectuar adecuadamente a reflujo.

Cuando el ácido de fórmula III es uno en el que el grupo arilo contiene un grupo funcional que es reactivo por sí mismo con el compuesto de Grignard, p.



ej. un grupo carbonilo, es usualmente necesario proteger este grupo funcional antes de formar el compuesto de Grignard. El grupo protector se elimina luego por acidificación. Un ejemplo de un grupo adecuado protector de carbonilo es un cetal, por ejemplo gem-dimetoxi.

Como se ha indicado antes, el compuesto de fórmula III se puede convertir en el compuesto de fórmula I de diversas maneras conocidas. El siguiente esquema ilustra métodos típicos que se pueden aplicar.



30 (X = grupo formador de éter, p.ej. alcoholo C₁₋₄ ó fenilo,



o un grupo acilo, p.ej. alcanóilo C_{1-4} , aroílo o arilsulfonilo)

En las anteriores reacciones puede ser deseable convertir cualquiera de los ácidos a ésteres, antes de seguir con la etapa siguiente. Luego se hidroliza eventualmente el grupo éster, dando el compuesto I.

Si el compuesto V se reemplaza por la amida correspondiente, el grupo amido se puede hidrolizar a carboxilo en cualquier etapa adecuada, para obtener I.

El método preferido para convertir III o V en I es por deshidratación a IV, seguida por hidrogenación.

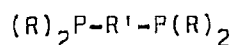
La reacción de deshidratación se puede efectuar simplemente calentando el compuesto de fórmula III o V. Sin embargo, se prefiere usar un agente de deshidratación, p.ej. ácido polifosfórico. Otros agentes de deshidratación que se pueden usar incluyen el ácido fórmico; pentóxido de fósforo solo o mezclado con ácido metanosulfónico o una amina terciaria; yodo; cloruro de mesilo mezclado con dióxido de azufre; ácido toluen-p-sulfónico; ácido naftalen- β -sulfónico; anhídrido ftálico mezclado con ácido propiónico; hidrogenosulfato potásico; cloruro de fosforilo en piridina o dimetilformamida; ácido clorhídrico concentrado mezclado con ácido acético glacial; ácido propiónico mezclado con anhídrido o-sulfo-benzoico; y sulfóxido de dimetilo. La deshidratación se puede efectuar a una temperatura, por ejemplo, de 0°C a 300°C, preferiblemente 0°C a 200°C, y especialmente 80°C a 150°C.

La hidrogenación del compuesto de fórmula IV se efectúa generalmente usando un catalizador, p.ej. pa



ladio, usualmente sobre carbón vegetal, platino, rutenio, níquel Raney o rodio. La reacción se efectúa usualmente en un disolvente inerte, p.ej. un alcohol inferior, benceno, tolueno, xileno, tetrahidrofurano, dioxano, ácido acético o mezclas de dos o más de ellos. La temperatura de la hidrogenación puede ser, por ejemplo, de 0°C a 200°C.

Si se desea, la hidrogenación se puede efectuar usando un catalizador que puede formar uno de los estereoisómeros en mayor proporción que su enantiómero. Tales catalizadores son usualmente complejos de metales de transición con un compuesto orgánico que tiene uno o más átomos de carbono asimétricos, por ejemplo el producto de reacción de una sal de metal de transición del grupo VIII, o un complejo del mismo, y un compuesto bidentado ópticamente activo, de fórmula:



donde R' es un grupo hidrocarburo bivalente que contiene uno o más átomos de carbono asimétricos, y que lleva opcionalmente uno o más sustituyentes, formando parte opcionalmente el (los) átomo(s) de carbono asimétrico(s) de un anillo, y cada R es un radical hidrocarburo alifático, cicloalifático o aromático, sustituido o sin sustituir. Se describen ejemplos de esos catalizadores en la patente británica 1.341.857.

Généralmente, esta hidrogenación se efectúa en presencia de una base, usualmente una amina orgánica, p.ej. morfolina, anilina, isopropilamina, di-n-propilamina y tri-n-butilamina. Una base particularmente adecuada es la α -metilbencilamina.

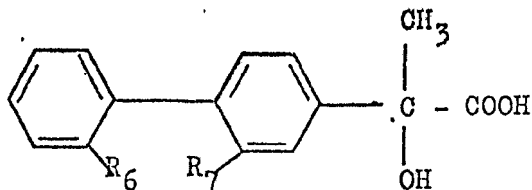
Si se usa una reacción de hidrogenolisis,



esta se puede efectuar usando condiciones similares a las de la hidrogenación, incluyendo el uso de catalizadores para obtener una reacción estereoespecífica. Sin embargo, no siempre es necesario usar hidrógeno, y la hidrogenolisis se puede efectuar a veces, por ejemplo, calentando el compuesto a hidrogenolizar con una mezcla de fósforo y ácido yodhídrico.

Si se desea, cuando el ácido 2-aryl-2-hidroxiopropiónico se convierte en el ácido 2-arylpropiónico por medios distintos que a través del ácido acrílico, puede ser posible resolver entonces este compuesto, o bien, cuando se va a través de un compuesto intermedio, resolver el compuesto intermedio, por medios usuales. Los productos resueltos se pueden hidrogenolizar luego para dar el ácido 2-arylpropiónico en el que un estereo-isómero está presente en mayor cantidad que su enantiómero.

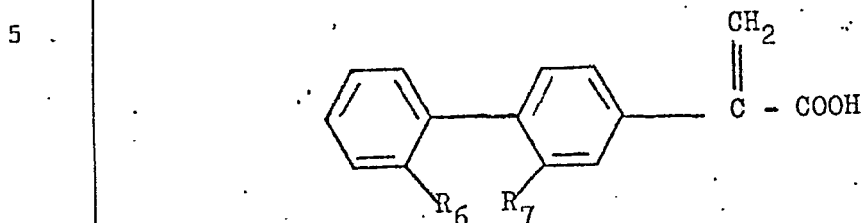
Como se ha indicado antes, los compuestos de fórmula I poseen generalmente actividad antiinflamatoria. Análogamente, muchos compuestos de fórmula III y IV poseen también actividad antiinflamatoria. Algunos de los compuestos de fórmula III y IV son nuevos. Así, la invención proporciona también compuestos de fórmula:



donde R_6 y R_7 son hidrógeno o fluor, siendo fluor al menos uno, y especialmente el ácido 2-(2-fluoro-4-bifenilil)-2-



hidroxipropiónico, así como los enantiómeros de estos compuestos. La invención proporciona también compuestos de fórmula:



10 donde R_6 y R_7 son como se han definido antes, y especialmente el ácido 2-(2-fluoro-4-bifenilil)acrílico.

La invención se ilustra en los siguientes ejemplos, en los que las "partes" y los "tantos por ciento" son en peso, a no ser que se indique otra cosa.

15 En los ejemplos, "DIOP" es (-)-2,3-O-isopropiliden-2,3-dihidroxi-1,4-bis(difenilfosfino)butano (J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 6429), DTDR es μ -diclorotetraciclooctenodirrodio, y DODDR es μ -diclorodiecicloocta-1,5-dionadirrodio. Las rotaciones ópticas se determinaron en

20 etanol a una concentración de 1%.

EJEMPLO 1

Una solución de 4-bromo-2-fluorobifenilo (5 g, 0,02 moles) en tetrahidrofurano seco (20 ml) se añadió gota a gota, con agitación, a virutas de magnesio (0,49 g) en tetrahidrofurano seco (13 ml). Cuando se completó la

25 adición la mezcla se agitó e hirvió a reflujo durante una hora. Se añadió rápidamente a la solución en reflujo una suspensión de piruvato sódico (2,2 g, 0,02 moles) en tetrahidrofurano seco (20 ml). Tuvo lugar una formación de espuma, y cuando hubo desaparecido esta se hirvió la mezcla a

30



reflujo con agitación durante otra hora. Luego se enfrió la mezcla. en un baño de hielo, y se añadió ácido clorhídrico diluído (5N, 50 ml). Se agitó la mezcla y se sometió a extracción con éter. Luego se sometió el extracto a extracción con carbonato potásico acuoso (1N), y este extracto se acidificó con ácido clorhídrico diluído. El precipitado que se separó se recogió y se secó, dando ácido 2-(2-fluoro-4-bifenilil)-2-hidroxiopropiónico, p.f. 166-9°C, con rendimiento del 71%.

10 EJEMPLO 2

El producto del Ejemplo 1 (2 g) se mezcló con ácido polifosfórico (10 g) y se calentó a 100°C durante 30 minutos. Se añadió agua, y la mezcla se agitó y se sometió a extracción con éter. El extracto se secó, se filtró y se evaporó, dando ácido 2-(2-fluoro-4-bifenilil)acrílico crudo, en rendimiento del 91%, p.f. 169-172°C. Este se recristalizó en una mezcla de éter y petróleo ligero (p.eb. 40-60°C), dando material puro, p.f. 176-177°C.

15 EJEMPLO 3

20 El producto del Ejemplo 2 (0,5 g) se hidrogenó en etanol (10 ml) a temperatura ambiente y presión atmosférica, usando un catalizador de platino (5 mg). Tras 4,5 horas se filtró la mezcla, y se concentró el filtrado. El producto se recristalizó en una mezcla de éter y petróleo ligero (p.eb. 40-60°C), dando ácido 2-(2-fluoro-4-bifenilil)propiónico, p.f. 112-113°C.

25 EJEMPLO 4

30 Se añadió DIOP (64,8 mg) a una solución de DTDR (46 mg) en benceno (9 ml), bajo nitrógeno, y se dejó reposar la mezcla durante 15 minutos. Luego se añadió



este complejo a una mezcla preparada añadiendo etanol (16 ml), seguido por (-)- α -metilbencilamina (25 mg) en etanol (2 ml), al producto del Ejemplo 2 (0,5 g), bajo hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó bajo hidrógeno durante 5,5 horas a temperatura ambiente, y luego se mantuvo bajo hidrógeno durante la noche. La solución se concentró bajo presión reducida, y el residuo se trató con éter y carbonato potásico acuoso al 10%. El extracto en éter se trató con el extracto en carbonato potásico, que luego se acidificó. El aceite que se separó se solidificó, y fué sometido a extracción con éter, y el extracto se secó, filtró y evaporó, y el producto se recristalizó con petróleo ligero (p.eb. 60-80°C), dando ácido 2-(2-fluoro-4-bifenilil)propiónico, p.f. 101-103°C, que tiene una rotación óptica $[\alpha]_D^{20} + 35,5^\circ$, que representa el 89% de isómero (+) en el producto.

EJEMPLOS 5-12

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 se obtuvieron los compuestos siguientes, a partir del compuesto de bromo apropiado. Los compuestos se purificaron por recristalización a partir del disolvente dado en la Tabla I.

25

30



TABLA I

Ej. n.º.	Compuesto obtenido	Disolvente de recristalización	P.f. (°C)
5	Acido 2-hidroxi-2-(6-metoxi-2-naftil)-propiónico	Metanol/agua	167-168
6	Acido 2-hidroxi-2-(3-fenoxifenil)propiónico	"	99-101
7	Acido 2-hidroxi-2-(4-isobutilfenil)-propiónico	Petróleo (p.eb. 40-60°C)	104,5-105,5
8	Acido 2-(4-ciclohexilfenil)-2-hidroxi-propionico	Eter/petróleo (p.eb. 40-60°C)	154-155
9	Acido 2-hidroxi-2-(2-metoxi-4-bifenilil)propiónico	Tolueno	157,5-158
10	Acido 2-hidroxi-2-(2,2',4'-trifluoro-4-bifenilil)propiónico	N.C	132-134
11	Acido 2-(2,2'-difluoro-4-bifenilil)-2-hidroxi-propiónico	Tolueno	154-155
12	Acido 2-/4-(2-fluorofenoxi)fenil/-2-hidroxi-propiónico	Tolueno	123-125

N.C. = producto no recristalizado



EJEMPLO 13

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, el compuesto de Grignard se formó a partir de 3-bromobenzofenona-dimetil-cetal, y se hizo reaccionar con piruvato sódico. Se obtuvo ácido 2-(3-benzoilfenil)-2-hidroxiopropiónico crudo, en forma de un aceite.

EJEMPLOS 14 y 15

Se repitió el Ejemplo 1 en el que el piruvato sódico se reemplazó, a su vez, por cantidades equivalentes de piruvato de litio y piruvato potásico.

El ácido 2-(2-fluoro-4-bifenilil)-2-hidroxiopropiónico se obtuvo con rendimiento del 32,4%, teniendo un p.f. de 163-166°C, y con rendimiento de 28% teniendo un p.f. de 161-163°C, respectivamente.

EJEMPLOS 16-19

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 2, los productos de los Ejemplos 7, 8, 10 y 11 se trataron para dar los ácidos acrílicos siguientes. Los productos se recrystalizaron con el disolvente dado en la Tabla II.

20

25

30



TABLA II

Ej. nº.	Producto del Ej. nº. que se deshidrata	Acido acrílico obtenido	Disolvente de recristalización	p. f. °C
16	7	Acido 2-(4-isobutilfenil)acrílico	Petróleo ligero (p.eb.40-60°C)	92-94
17	8	Acido 2-(4-ciclohexilfenil)-acrílico	Eter/petróleo ligero (p.eb. 40-60°C)	148-149
18	10	Acido 2-(2,2',4'-trifluoro-4-bifenilil)acrílico	Tolueno	193-194
19	11	Acido 2-(2,2'-difluoro-4-bifenilil)acrílico	Tolueno	182-183

EJEMPLOS 20 y 21

El producto del Ejemplo 9 (2,6 g) se mezcló con ácido p-toluenosulfónico (2,63 g) y benceno (110 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. El agua que se formó se eliminó mediante un aparato de Dean y Stark. Se evaporó el benceno y se sometió el residuo a extracción con éter. Los extractos se lavaron con agua y se sometieron a extracción con carbonato potásico acuoso (10%). Este extracto se lavó con éter y se acidificó, dando ácido 2-(2-metoxi-4-bifenilil)acrílico crudo.

De manera similar, el producto del Ejemplo 12 dió ácido 2-[4-(2-fluorofenoxi)fenil]acrílico crudo.

EJEMPLOS 22-27

Se repitió el Ejemplo 3 en el que el catalizador de platino se reemplazó por paladio al 10%/carbón orgánico. Tras recristalización del producto con petróleo ligero (p.eb. 80-100°C) se obtuvo ácido 2-(2-fluoro-4-bifenilil)propiónico, p.f. 113-114°C.

De manera similar se obtuvieron los compuestos siguientes, por hidrogenación de los ácidos acrílicos de los Ejemplos 16 y 18-21. Los productos se recristalizaron con el disolvente dado en la Tabla III.



TABLA III

Ej. nº.	Producto del Ej. nº que se hidrogena	Acido propiónico obtenido	Disolvente de recristalización	P.f. °C.
23	16	Acido 2-(4-isobutilfenil)propiónico	Petróleo ligero (p.eb. 60-80°C)	72-76
24	18	Acido 2-(2,2',4'-trifluoro-4-bifenilil)propiónico.	Petróleo ligero (p.eb. 60-80°C)	106-107
25	19	Acido 2-(2,2'-difluoro-4-bifenilil)propiónico	Ninguno	117
26	20	Acido 2-(2-metoxi-4-bifenilil)propiónico	Ninguno	119-120
27	21	Acido 2-/4-(2-fluorofenoxi)fenil/propiónico	Petróleo ligero (p.eb. 100-120°C)	100-101

EJEMPLOS 28-30

Se repitió el Ejemplo 1 en el que el pivato sódico se reemplazó por una cantidad equivalente de las amidas siguientes. Tras la reacción con el reactivo de Grignard, por calentamiento a reflujo durante 60 minutos, el producto se aisló por adición de agua (200 ml), seguido por extracción con éter. El extracto en éter se lavó con agua, se secó y se concentró bajo presión reducida. Se añadió petróleo ligero (p.eb. 62-8°C), y la solución se concentró por evaporación bajo presión reducida, con lo que el producto cristalizó y se recogió.

Los detalles de los productos se dan en la Tabla IV.

15

20

25

30

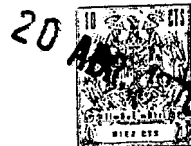
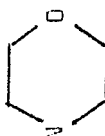


TABLA IV

Ej. nº.	Amida de partida	Producto	Rendimiento (%)	P.f. (°C)
28	CH ₃ COCONMe ₂	2-(2-fluoro-4-bifenilil)-2-hidroxil-N,N-dimetilpropionamida	37	135-137
29	CH ₃ COCONEt ₂	N,N-dietil-2-(2-fluoro-4-bifenilil)-2-hidroxipropionamida	64	111-112
30	CH ₃ COCON 	2-(2-fluoro-4-bifenilil)-2-hidroxil-N,N-3-oxapentametenpropionamida	42	155-156



La amida N,N-3-oxapentametilénica de ácido pirúvico se preparó calentando complejo de anhídrido hidroximaleico - piridina con morfolina en tolueno, hasta 100°C, hasta que cesó el desprendimiento de dióxido de carbono. El

5 producto se recuperó por destilación, p.eb. 126-8°C/8 mm.

EJEMPLOS 31-33

Los productos de los Ejemplos 28-30 se trataron de manera similar a la descrita en el Ejemplo 2. El

10 producto del Ejemplo 28 dió 2-(2-fluoro-4-bifenilil)-N,N-dimetil-acrilamida, obtenida como un aceite; el producto del Ejemplo 29 dió N,N-dietil-2-(2-fluoro-4-bifenilil)acrilamida, obtenida como un aceite, y el producto del Ejemplo 30 dió 2-(2-fluoro-4-bifenilil)-N,N-3-oxapentametenacrilamida, obtenida como sólido blanco, p.f. 102°C, tras recristalización con petróleo ligero (p.eb. 62-68°C).

15

EJEMPLOS 34-36

Los productos de los Ejemplos 31-33 se hidrogenaron de manera similar a la descrita en el Ejemplo 22. El producto del Ejemplo 31 dió 2-(2-fluoro-4-bifenilil)-

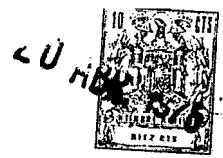
20 N,N-dimetil-propionamida, obtenida como sólido blanco, p.f. 67-69°C tras recristalizar con petróleo ligero (p.eb. 62-68°C); el producto del Ejemplo 32 dió N,N-dietil-2-(2-fluoro-4-bifenilil)propionamida, obtenida como un aceite, y el producto del Ejemplo 33 dió 2-(2-fluoro-4-bifenilil)-N,N-3-oxapentametenpropionamida; obtenida como sólido blanco, p.f. 96-

25 98°C tras recristalización con petróleo ligero (p.eb. 62-68°C).

EJEMPLO 37

Los productos del Ejemplo 34 se calentaron a reflujo durante dos días con una mezcla de ácido acé-

30



tico glacial, ácido sulfúrico concentrado y agua (proporción en volumen 10:1:1,5). La mezcla de reacción se añadió a agua, se sometió a extracción con éter y luego con carbonato potásico acuoso (10%), y este extracto se acidificó y se recogió el precipitado, dando ácido 2-(2-fluoro-4-bifenilil)propiónico. Los productos de los Ejemplos 35 y 36 también dieron el mismo producto cuando se trataron de manera similar.

EJEMPLO 38

Se repitió el Ejemplo 4 en el que el DTDR se reemplazó por una cantidad equivalente de DODDR, y el DIOP se reemplazó por una cantidad equivalente de (-)-2,3-bis(difenilfosfinometil)-1,4-dioxaspiro [4,4]nonano, preparado: (a) haciendo reaccionar L-(+)-tartrato de dietilo con ciclopentanona en benceno, en presencia de ácido p-toluensulfónico, dando 1,4-dioxaspiro [4,4]nonan-2,3-dicarbóxilato de dietilo, p.eb. 154-158°C/6,0 mm; (b) reduciendo este con hidruro de litio aluminio para dar (-)-2,3-O-ciclopentiliden-L-treita, p. eb. 124-130°C/0,2 mm; (c) convirtiendo este en (-)-1,4-ditosil-2,3-O-ciclopentiliden-L-treita, p.f. 109-115°C, por reacción con cloruro de p-toluen sulfonilo en piridina; y (d) tratando con potasio y difenil fosfina en tetrahidrofurano, dando el compuesto deseado, p.f. 93-95°C.

El ácido 2-(2-fluoro-4-bifenilil)propiónico obtenido tenía un p.f. de 102-105°C y $[\alpha]_D^{20} + 36,0^\circ$, lo que representa 90% del isómero (+) en el producto.

EJEMPLOS 39-40

Se repitió el Ejemplo 4 en el que la α -metilbencilamina se reemplazó por, cada vez, di-n-propilamina



e isopropilamina. El ácido 2-(2-fluoro-4-bifenilil)propió-
nico resultante tenía, respectivamente, un p.f. de 101-
104,5°C y $[\alpha]_D^{24} + 37,0^\circ$, lo que representa 91% de isó-
mero (+) en el producto, y p.f. 102-104°C y $[\alpha]_D^{29} +$
36,0°, lo que representa 90% de isómero (+) en el produc-
to.

EJEMPLO 41

Se burbujeó nitrógeno a través de una mez-
cla de DODDR (14 mg), DIOP (30 mg) e isopropanol (6 ml) que
había sido previamente desgasificada con nitrógeno durante
0,5 horas, y se hizo el vacío en el matraz y luego se ba-
rrió con hidrógeno 6 veces. La mezcla se agitó bajo hidró-
geno durante 20 minutos, y luego se añadió con una jerin-
ga, a través de una tapa de caucho que cubría el matraz,
ácido 2-(2-fluoro-4-bifenilil)acrílico (0,5 g) del Ejem-
plo 2 y (-)- α -metilbencilamina (22 mg) en isopropanol
(20 ml), que se habían desgasificado con nitrógeno. La mez-
cla se agitó durante otras 20 horas, hasta que se hubo cap-
tado la cantidad requerida de hidrógeno. La solución se
concentró bajo presión reducida, y el residuo se aisló en
éter, y la solución etérea se sometió a extracción con car-
bonato potásico acuoso. El extracto se lavó con éter y se
acidificó. El precipitado se sometió a extracción con éter,
y el extracto se lavó con agua, se secó y se evaporó a se-
quedad. El residuo se disolvió en petróleo ligero caliente
(p.eb. 60-80°C). Esta solución se trató con carbón vegetal,
se filtró y se enfrió rápidamente a temperatura ambiente,
poniendo el matraz que la contenía bajo agua fría corriente.
Al mismo tiempo se sembró con producto (+) casi puro, y se
rascó el matraz con una varilla de vidrio. El producto re-



sultante, que cristalizó rápidamente, tenía tras separación y secado un $[\alpha]_D^{20} + 43,2^\circ$, representando 98% del isómero (+) en el producto, y p.f. 105-107°C.

EJEMPLO 42

5 El producto del Ejemplo 1 (5,2 g, 0,02 moles) en alcohol metilado industrial caliente (50 ml) se trató con (-)- α -metilbencilamina (2,4 g, 0,02 moles) en alcohol metilado industrial (2,0 ml). Se dejó reposar la solución a 25°C durante dos horas, y se recogieron los
10 cristales incoloros que se separaron. Este sólido se re-cristalizó otras dos veces con alcohol metilado industrial. El producto se recogió, se acidificó con ácido sulfúrico diluído, y el ácido libre se extrajo en éter. El extracto se lavó con agua, se secó y se evaporó a sequedad, dando
15 ácido (+)-2-(2-fluoro-4-bifenilil)-2-hidroxipropiónico, que tiene un $[\alpha]_D^{20} + 40,0^\circ$, y p.f. 150-152°C.

Las aguas madres de las anteriores re-cristalizaciones se evaporaron a sequedad, y el residuo se acidificó con ácido sulfúrico diluído. El ácido se sometió
20 a extracción con éter, el extracto se lavó con agua, se secó, se evaporó a sequedad, y el residuo se trató con una cantidad equivalente de (+)- α -metilbencilamina en alcohol metilado industrial. Se dejó cristalizar el producto y se re-cristalizó con alcohol metilado industrial. Se acidificó
25 el producto, y el ácido libre se extrajo y purificó como se ha descrito antes, dando ácido (-)-2-(2-fluoro-4-bifenilil)-2-hidroxipropiónico, que tiene un $[\alpha]_D^{20} -39,5^\circ$, y p.f. 149-151°C.

EJEMPLO 43

30 El producto del Ejemplo 1 (5 g) se aña-



dió a anhídrido acético (50 ml), y la mezcla se calentó en un baño de vapor de agua durante 2 horas tras haber disuelto todo el ácido. Luego se enfrió la mezcla y se vertió en agua (200 ml). Se dejó reposar la mezcla acuosa durante 2 horas, y el producto recogido, recristalizado en una mezcla de éter y petróleo ligero (p.eb. 62-68°C), dió ácido 2-acetoxi-2-(2-fluoro-4-bifenilil)propiónico, p.f. 141-142°C.

EJEMPLOS 44-45

El ácido (+)-2-(2-fluoro-4-bifenilil)-2-hidroxi-10 propiónico (1 g) del Ejemplo 42 se añadió a anhídrido acético (10 g), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió la mezcla a agua (40 ml) y se dejó reposar durante dos horas. El producto se recogió y recristalizó en una mezcla de éter y petróleo ligero (p.eb. 62-68°C), dando ácido (-)-2-acetoxi-2-(2-fluoro-4-bifenilil)propiónico, p.f. 125-127°C y $[\alpha]_D^{20} -33,0^\circ$.

De manera similar, partiendo de ácido (-)-2-(2-fluoro-4-bifenilil)-2-hidroxi-15 propiónico, se obtuvo ácido (+)-2-acetoxi-2-(2-fluoro-4-bifenilil)propiónico, p.f. 125-127°C y $[\alpha]_D^{20} + 32,0^\circ$.

EJEMPLO 46

El producto del Ejemplo 44 se hidrogenó a 25°C en ácido acético glacial, usando un catalizador de paladio al 10%/carbón vegetal, durante 17 horas. El filtrado del catalizador se evaporó y se aplicó a placas de cromatografía en capa delgada preparativa, y se eluyó con una mezcla de éter/petróleo (p.eb. 62-68°C) (5%:95%), con lo que se recuperó ácido 2-(2-fluoro-4-bifenilil)propiónico, $[\alpha]_D^{20} -29,5^\circ$. Esto representa 82% del isómero (-) en el producto.

Los productos de los Ejemplos 43 y 45 se



hidrogenaron de forma similar, a 60°C y 50°C respectivamente, pero no se sometieron a cromatografía en capa delgada. En ambos casos se mostró que se había producido ácido 2-(2-fluoro-4-bifenilil)propiónico en cantidad principal, por C.C.D. La mezcla de reacción obtenida hidrogenando el ácido (-)-2-acetoxi-2-(2-fluoro-4-bifenilil)propiónico del Ejemplo 45 tenía un $[\alpha]_D^{20} +34,0^\circ$.

EJEMPLO 47

El producto del Ejemplo I (5 g) se calentó a reflujo con metanol (50 ml) y ácido sulfúrico concentrado (1 ml), durante 4 horas. El producto se vertió en agua, se sometió a extracción con éter, los extractos en éter se secaron y evaporaron, dando 2-(2-fluoro-4-bifenilil)-2-hidroxipropionato de metilo, p.f. 59-61°C. Este éster (1 g) se disolvió en cloruro de tionilo (5 ml) y se calentó en un baño de agua a 50°C durante dos horas. Se eliminó cloruro de tionilo y el producto se aplicó a placas de cromatografía en capa delgada preparativa, se eluyó con una mezcla de éter/petróleo (p.eb. 62-68°C) (5%:95%), y se recuperó 2-cloro-2-(2-fluoro-4-bifenilil)propionato de metilo. Este se disolvió en acetato de etilo (5 ml) y se hidrogenó a temperatura ambiente usando un catalizador de paladio al 10%/carbón vegetal (73 mg), durante 16 horas. La solución se filtró y evaporó, dando 2-(2-fluoro-4-bifenilil)propionato de metilo cuya estructura se confirmó por r.m.n. Este se hidrolizó por calentamiento a reflujo con hidróxido potásico etanólico acuoso. La solución se acidificó, se sometió a extracción con éter y luego con carbonato potásico acuoso (10%), y este extracto se acidificó y se recogió el precipitado, dando ácido 2-(2-fluoro-4-bifenilil)propío



nico (p.f. 105-106°C).

EJEMPLOS COMPARATIVOS

5 Se repitió el Ejemplo 1 en el que el piruvato sódico se reemplazó por una cantidad equivalente de ácido pirúvico. El rendimiento de ácido 2-(2-fluoro-4-bifenilil)-2-hidroxi-
propiónico fué solo 18%, y tenía un punto de fusión de 163-165°C.

10 De manera similar, se repitió el Ejemplo 1 en el que el piruvato sódico se reemplazó por una cantidad equivalente de piruvato de etilo. Se obtuvo un aceite que contenía 21% de 2-(2-fluoro-4-bifenilil)-2-hidroxi-
propionato de etilo, lo que representa un rendimiento de solo 14,5% de este éster.

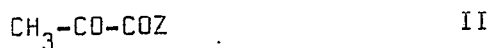
15 R E I V I N D I C A C I O N E S

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

20 1ª.- Un procedimiento para preparar ácidos 2-arilpropiónicos de fórmula I:



25 donde Ar es un grupo arilo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de Grignard obtenido de Ar₁Br y magnesio, donde Ar₁ es Ar o un grupo convertible en Ar por acidificación, con un compuesto de fórmula II:

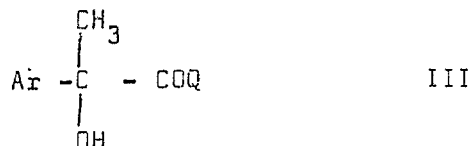


donde Z es OM o NR₁R₂, donde M es un metal alcalino y R₁ y

20
 10 MAR 1975
 INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
 SERIE Q 22

R_2 son alcoholo, alquenido o arilo iguales o diferentes, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros, y acidificar la mezcla para dar un compuesto de fórmula III:

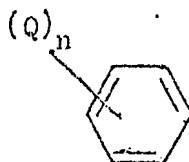
5



donde Q es OH o NR_1R_2 , y convertir éste, de manera conocida, en el compuesto de fórmula I.

10

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, donde Ar es un fenilo sustituido de fórmula



15

donde n es un entero de 1 a 4, y Q son iguales o diferentes, y se eligen de: alcoholo, aralcoholo, cicloalcoholo, cicloalcoholo sustituido con alcoholo, arilo, alcoxi, cicloalcoxi, ariloxi, alcoholitio, aralcoholitio, cicloalcoholitio, arilitio, arilcarbonilo, N-alcohol-N-arilamino, N-alcohol-N-arilsulfonamido, trifluorometilo, halógeno, dialcoholamino, piridilo sustituido y no sustituido, piperidilo, furilo, morfolino, tiamorfolino, pirrolidinilo, pirrolilo, tianilo, o dos grupos Q juntos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico, los cuales anillos pueden ser aromáticos.

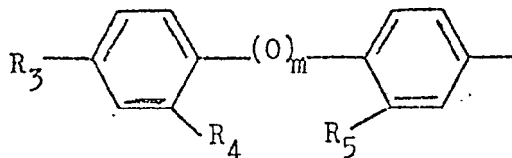
20

25

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª, donde n es 1 y Q está en la posición 4, y es isobutilo.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª, donde Ar es:

30



5

donde m es 0 o 1, y R₃, R₄ y R₅ pueden ser iguales o diferentes, y se eligen de entre hidrógeno, cloro, flúor y metoxi, siendo al menos uno cloro, flúor o metoxi.

10

5ª.- Procedimiento según la reivindicación 4ª, donde m es 0.

6ª.- Procedimiento según la reivindicación 5ª, donde R₃ y R₄ son hidrógeno, y R₅ es flúor.

15

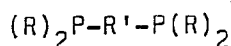
7ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el compuesto de fórmula III se convierte en el compuesto de fórmula I por deshidratación del mismo al correspondiente ácido acrílico, seguida por hidrogenación, y en el caso de que Q sea NR₁R₂ por hidrólisis del mismo a un ácido carboxílico, ya sea antes o después de la deshidratación y/o la hidrogenación.

20

8ª.- Procedimiento según la reivindicación 7ª, donde la hidrogenación se efectúa en presencia de un catalizador que puede formar uno de los estereoisómeros en mayor proporción que su enantiómero.

25

9ª.- Procedimiento según la reivindicación 8ª, donde el catalizador es el producto de reacción de una sal de metal de transición del grupo VIII, o un complejo del mismo, y un compuesto bidentado ópticamente activo, de fórmula:



donde R' es un grupo hidrocarburo bivalente que contiene



uno o más átomos de carbono asimétricos, y que lleva opcionalmente uno o más sustituyentes, formando opcionalmente parte de un anillo el (los) átomo(s) de carbono asimétrico(s), y cada R es un radical hidrocarburo alifático, cicloalifático o aromático, sustituido o no sustituido.

10^a.- Procedimiento según la reivindicación 9^a, donde el catalizador es el producto de reacción de (-)-2,3-O-isopropilidén-2,3-dihidroxi-1,4-bis(difenilfosfino)butano y μ -diclorotetraciclooctenodirrodio, o μ -diclorodiecicloocta-1,5-dionadirrodio.

11^a.- Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula III:



donde Ar es como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 6^a, y Q es como se ha definido en la reivindicación 1^a, que comprende hacer reaccionar un compuesto de Grignard obtenido de Ar_1Br y magnesio, donde Ar_1 es como se ha definido en la reivindicación 1^a, con un compuesto de fórmula II:



donde Z es como se ha definido en la reivindicación 1^a, y acidificar la mezcla.

12^a.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el compuesto de fórmula II es piruvato sódico.

13^a.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la reacción entre el reactivo de Grignard y el compuesto de fórmula II se efectúa



túa en un medio etéreo.

14ª.- Procedimiento según la reivindicación 13ª, donde el éter se elige de entre tetrahidrofurano, éter dietílico y 1,2-dimetoxi-etano, y mezclas de dos o más de ellos.

15ª.- Procedimiento según la reivindicación 14ª, donde el éter es tetrahidrofurano.

16ª.- Un procedimiento para preparar ácidos 2-arilpropiónicos.

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

Esta Memoria consta de treinta y dos hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, **20 ABR. 1976**

P.A.

Alberto de Eizaburu
Por Poder.