

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL  
IN.-



ESPAÑA

10 ES	11 21	448530	10 AI
22		FECHA DE PRESENTACION	
		3-6-1.976	

PATENTE DE INVENCION



30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
606.244	20-8-1.975	Estados Unidos

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D/A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE ACIDO 3-(5-ARIL-2-FURIL)-3-HIDROXIPROPIONICO.

71 SOLICITANTE (S)

MORTON-NORWICH PRODUCTS, INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE 17 Eaton Avenue, Norwich, New York 13815,  
Estados Unidos

72 INVENTOR (ES)

STANFORD S. PELOSI, JR., de nacionalidad estadounidense, el cual ha cedido sus derechos a la Compañía solicitante.

73 TITULAR (ES)

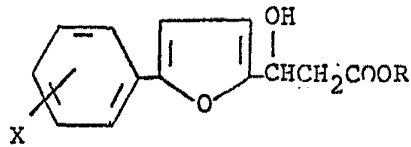
El mismo solicitante

74 REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU



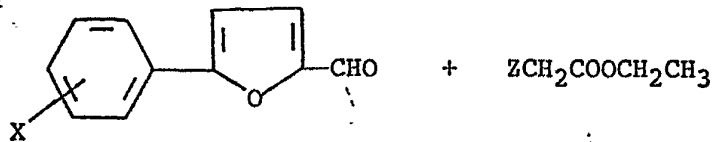
1 Esta invención se refiere a compuestos químicos. Más  
especialmente, se refiere a una serie de ácidos 3-(5-aryl-2-  
furil)-3-hidroxipropiónico y sus ésteres etílicos, de fórmula



10 donde X es 4-cloro, 3,4-dicloro, 4-bromo, 3-cloro, 4-flúor o  
hidrógeno y R es hidrógeno o etilo.

15 Los miembros de esta serie de compuestos poseen acti-  
vidad farmacológica. Son especialmente útiles como agentes  
anti-inflamatorios como evidencia su capacidad de inhibición  
del edema inducido en las ratas por administración de carrage-  
nina. Así, cuando se administran a una dosis de 300 mg/kg,  
suspendidos en un vehículo tal como metilcelulosa acuosa, por  
vía oral a ratas que están recibiendo carragenina, es inhibi-  
do el edema asociado con dicha sustancia { Winter y colaborado-  
res, P.S.E.B.M. 114:544 (1964)}.

20 Los compuestos de esta invención se preparan preferi-  
blemente en la actualidad de acuerdo con el siguiente esquema:



30 donde X tiene el significado dado anteriormente y Z es BrZn  
o Li, seguido de hidrólisis del éster en presencia de una base.  
Los siguientes ejemplos ilustran el método de preparación.



EJEMPLO 1

3-{5-(4-Clorofenil)-2-furil}-3-hidroxiopropionato de etilo

Se prepara calentando una solución de 48 g (0,23 moles) de 5-(p-clorofenil)-2-furaldehido y 54 ml (0,48 moles) de bromoacetato de etilo en 340 ml de benceno. Una columna de 18 mm x 160 mm (provista de doble pared) se llena hasta una altura de 16 cm con cinc granulado (20 mallas, activado por lavado con ácido clorhídrico al 2 %, agua, etanol al 95 %, acetona y éter anhidro y secado a vacío a unos 100° durante media hora), seguidos de 4 cm de hélices de vidrio. Mientras se hace circular agua a 80° a través de la doble pared, se agrega la solución de aldehido desde un embudo de adición caliente, a lo largo de un periodo de 4 horas. La solución que se recoge se agita durante 15 minutos con 300 ml de ácido sulfúrico frío al 15 %. Se separa la capa orgánica y se lava sucesivamente con solución saturada de bicarbonato sódico y solución saturada de cloruro sódico. Se seca el extracto bencénico (sobre sulfato sódico) y se separa el disolvente en un evaporador rotatorio para dar 80 g de aceite residual. El aceite crudo cristaliza después de mantenerlo en un frigorífico durante casi 4 semanas. Después de triturar con hexano y filtrar, el producto cristalino pardo se disuelve en 50 ml de tolueno y se añaden 100 ml de hexano. Después de sembrar y enfriar, el rendimiento de producto es 36 g. Mediante dos recristalizaciones en tolueno-hexano se obtiene una muestra analítica, p.f. 48-49°.

Análisis para  $C_{15}H_{15}ClO_4$ :

Calculado : C, 61,12; H, 5,13:

Encontrado: C, 61,45; H, 5,20



## EJEMPLO 2

Acido 3-{5-(p-Clorofenil)-2-furil}-3-hidroxipropiónico

Se calienta a reflujo durante hora y media una mezcla de 3,0 g (0,01 moles) del compuesto del Ejemplo 1, 0,5 g (0,012 moles) de lentejas de sosa y 70 ml de etanol acuoso al 90 % y después se deja en reposo durante la noche. La mezcla se acidula con HCl diluido y se vierte en 150 ml de una mezcla de agua y hielo. El sólido se recoge por filtración para dar 1,6 g de producto crudo que se deja aparte. Precipita una segunda masa en el filtrado, que se recoge por filtración para dar 0,7 g (26 %) de producto. Mediante dos recristalizaciones en tolueno se obtiene una muestra analítica, p.f. 107,5-108,5°.

Análisis para  $C_{13}H_{11}ClO$ :

Calculado : C, 58,55; H, 4,18

Encontrado: C, 58,50; H, 4,13

## EJEMPLO 3

Monohidrato de ácido 3-{5-(3-clorofenil)-2-furil}-3-hidroxipropiónico

Se calienta a 30°, con disolución, una mezcla de 53 g (0,35 moles) de 5-(3-clorofenil)-2-furaldehído, 50 g (0,30 moles) de bromoacetato de etilo, 350 ml de benceno seco y 175 ml de éter anhidro. A un matraz flameado conteniendo 19 g (0,30 moles) de cinc en polvo se añaden 50 ml de esta solución y 5 cristales de yodo. La mezcla resultante se calienta hasta suave reflujo y se agrega gota a gota, durante un periodo de una hora, la solución restante. Una vez completada la adición, la mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas más, se enfría y se agrega a 250 ml de ácido sulfúrico frío al 10 %. Después de agitar durante 30 minutos, se separa la capa bencénica, se lava dos veces con ácido sulfúrico frío al 10 %, una vez con car-

3 JUN 1954



1 bonato sódico al 10 % y una vez con agua y se seca sobre sulfato magnésico. Se separa el disolvente en un evaporador Calab dando el éster crudo.

5 Se calienta a 45° durante una hora una mezcla de 37 g (0,125 moles) del éster anterior, 163 ml de etanol, 125 ml de solución de sosa 1N y 250 ml de agua y después se enfría en un baño de hielo. Una pequeña cantidad de materia insoluble se separa por filtración y se desprecia. El filtrado se lava con éter y después se acidula con ácido clorhídrico al 10 %. El aceite resultante se extrae con éter y los extractos etéreos combinados se secan sobre sulfato magnésico. El disolvente se separa en el evaporador Calab dando un aceite residual. Este aceite se disuelve en tolueno sobre un baño de vapor, se enfría a la temperatura ambiente y se trata con hexano, formándose un sólido. Se repite el procedimiento anterior dos veces más y el sólido resultante se seca al aire para dar 9 g (13 % en total), p.f. 50-52°.

15  
20 Análisis para  $C_{13}H_{11}ClO_4 \cdot H_2O$ :  
Calculado : C, 54,84; H, 4,60  
Encontrado: C, 54,64; H, 4,37

EJEMPLO 4

Acido 3-{5-(3,4-diclorofenil)-2-furil}-3-hidroxipropiónico

A. Litio-bi(trimetilsilil)amida

25 Un matraz flameado en atmósfera de nitrógeno se carga con 125 ml de una solución hexánica que contiene 0,25 moles de n-butil-litio. El matraz se sumerge en un baño de hielo y se añaden gota a gota 42 g (0,26 moles) de hexametildisilazano durante un periodo de 10 minutos. Se retira el baño de hielo y se continúa agitando durante 10 minutos más. Se separa el hexano a presión reducida con una bomba de aceite para  
30



1 dar un sólido residual blanco que se disuelve en 725 ml de tetrahidrofurano.

B. Litio-acetato de etilo

5 El matraz de reacción anterior se sumerge en un baño de hielo seco y acetona y se agita durante 15 minutos para asegurar el equilibrio de temperatura. Al cabo de este tiempo, se añaden 22 g (0,25 moles) de acetato de etilo durante un periodo de 10 minutos. Se continúa agitando a la temperatura del hielo seco durante 15 minutos más para asegurar la formación completa del litio-acetato de etilo.

10

C. 3-{5-(3,4-Diclorofenil)-2-furil}-3-hidroxipropionato de etilo

15 Utilizando un tubo de Gooch, se añaden poco a poco 60 g (0,25 moles) de 5-(3,4-diclorofenil)-2-furaldehido a una solución de litio-acetato de etilo durante un periodo de 10 minutos. La mezcla resultante se agita a la temperatura del baño de hielo seco y acetona durante una hora más y después se hidroliza por adición de 75 ml de ácido clorhídrico al 20 % de una sola vez. La mezcla de reacción se deja calentar a la temperatura ambiente. Se separa la capa orgánica, se extrae la capa acuosa con éter y la solución orgánica combinada se seca sobre sulfato magnésico. Se separa el disolvente en el evaporador Calab dando el éster crudo como aceite residual.

15

20

25

D. Acido 3-{5-(3,4-diclorofenil)-2-furil}-3-hidroxipropiónico

30

Se calienta a 45° durante una hora una mezcla de 72 g (0,23 moles) del éster anterior, 288 ml de etanol, 230 ml de una solución de NaOH 1N y 460 ml de agua y después se enfría a la temperatura ambiente. Una pequeña cantidad de sólidos se separa por filtración y se desprecia. El filtrado se extrae

3 JUN.



1 varias veces con éter y después se acidula con ácido clorhídrico al 20 %. El aceite resultante se extrae con éter y los extractos etéreos combinados se secan sobre sulfato magnésico. Se separa el disolvente en el evaporador Calab dando  
5 un aceite residual. Este aceite se lleva a disolución con tolueno en un baño de vapor, se trata con carbón activo y se filtra. Se enfría el filtrado y el sólido resultante se filtra y se seca al aire para dar 27 g (36 % en total). Se prepara una muestra analítica recristalizando por segunda vez  
10 una muestra en tolueno y secando en una pistola de vacío a la temperatura ambiente, p.f. 95-96°.

Análisis para  $C_{13}H_{10}Cl_2O_4$ :

Calculado : C, 51,85; H, 3,35

Encontrado: C, 51,78; H, 3,41

15

EJEMPLO 5

1. Acido 3-[5-(4-bromofenil)-2-furil]-2-hidroxipropiónico

Una solución de 0,25 moles de lito-acetato de etilo (véase el Ejemplo 4) en 725 ml de tetrahidrofurano se trata poco a poco con 63 g (0,25 moles) de 5-(4-bromofenil)-2-furaldehído en atmósfera de nitrógeno y a la temperatura del  
20 baño de hielo seco-acetona. La mezcla resultante se agita en frío durante una hora más y después se añaden de una sola vez 75 ml de ácido clorhídrico al 20 %. Se deja que la mezcla de reacción se caliente a la temperatura ambiente hasta  
25 casi disolución. Se separa la capa orgánica, se extrae la capa acuosa con éter y las soluciones orgánicas combinadas se secan sobre sulfato magnésico. Se separa el disolvente en el evaporador Calab dando el éster crudo como aceite residual.

30

Se calienta a 45° durante una hora una mezcla de



1 77 g (0,23 moles) del éster anterior, 296 ml de etanol, 227  
ml de solución de NaOH 1N y 450 ml de agua y después se en-  
fría en un baño de hielo. Se filtra el sólido resultante,  
se lava con éter, se agita en ácido clorhídrico al 10 % y  
5 se filtra de nuevo. Este sólido se calienta en un baño de va-  
por con 1000 ml de tolueno y se filtra en caliente. La ma-  
teria insoluble se deja aparte. Se enfría el filtrado y el  
sólido resultante se separa por filtración y se seca al aire  
para dar 30 g (38 % en total). Se prepara una muestra analí-  
tica recristalizando una muestra en tolueno y secando en una  
10 pistola de vacío a la temperatura ambiente, p.f. 104-107°.

Análisis para  $C_{13}H_{11}BrO_4$ :

Calculado : C, 50,18; H, 3,56

Encontrado: C, 50,31; H, 3,73

15

EJEMPLO 6

Acido 3-[5-(4-flúorfenil)-2-furil]-3-hidroxiopropiónico

20

Una solución de 0,25 moles de litio-acetato de etilo (véase el Ejemplo 4) en 725 ml de tetrahidrofurano se tra-  
ta poco a poco con 46 g (0,25 moles) de 5-(4-fluorfenil)-2-  
furaldehído, en atmósfera de nitrógeno y a la temperatura  
del baño de hielo seco y acetona. La mezcla resultante se  
agita en frío durante una hora más y después se añaden de una  
sola vez 75 ml de ácido clorhídrico al 20 %. Se deja que la  
mezcla de reacción se caliente a la temperatura ambiente con  
25 disolución. Se separa la capa orgánica, se seca sobre sulfa-  
to magnésico y se evapora en el evaporador Calab dando el  
éster crudo como aceite residual.

25

30

Una mezcla de 58 g (0,21 moles) del éster anterior,  
220 ml de etanol, 400 ml de agua y 210 ml de una solución de  
NaOH 1N se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas.



1 La mezcla de reacción se lava varias veces con éter y después  
la capa acuosa se lleva a pH 4 por adición de ácido clorhídrico  
al 10 %. El sólido resultante se recoge por filtración y  
se recristaliza en tolueno para dar 37 g (59 % en total). Se  
5 prepara una muestra analítica secando una muestra en la pistola  
de vacío a la temperatura ambiente, p.f. 120-121°.

Análisis para  $C_{13}H_{11}FO_4$ :

Calculado : C, 62,40; H, 4,43

Encontrado: C, 62,45; H, 4,39

10

EJEMPLO 7

Acido 3-(5-fenil-2-furil)-2-hidroxipropiónico

A. Litio-N-isopropilciclohexilamida

15

Un matraz flameado en atmósfera de nitrógeno se carga con 175 ml de una solución hexánica que contiene 0,35 moles de n-butil-litio. El matraz se sumerge en un baño de hielo y se añaden gota a gota, durante un periodo de 10 minutos, 52 g (0,37 moles) de N-isopropilciclohexilamina. Se retira el baño de hielo y se continúa agitando durante 10 minutos más. El hexano se separa a presión reducida con una bomba de  
20 aceite para dar un sólido residual blanco que se disuelve en 1000 ml de tetrahidrofurano.

B. Litio-acetato de etilo

25

La mezcla de reacción anterior se sumerge en un baño de hielo seco y acetona y se agita durante 15 minutos para asegurar el equilibrio de temperatura. Después de este tiempo, se añaden 31 g (0,35 moles) de acetato de etilo durante un periodo de 10 minutos. Se continúa agitando a la temperatura del hielo seco durante 15 minutos más para asegurar la  
30 formación completa del litio-acetato de etilo.

30



1 C. Acido 3-(5-fenil-2-furil)-3-hidroxipropiónico

5 A una solución de 0,35 moles de litio-acetato de etilo en 100 ml de tetrahidrofurano se añade gota a gota, durante un periodo de 10 minutos, una solución de 60 g (0,35 moles) de 5-fenil-2-furaldehido en 100 ml de tetrahidrofurano, en atmósfera de nitrógeno y a la temperatura del baño de hielo seco y acetona. La mezcla resultante se agita en frío durante una hora más y después se añaden de una sola vez 75 ml de ácido clorhídrico al 20 %. Se deja calentar la mezcla de reacción a la temperatura ambiente y una pequeña cantidad de sólidos se filtra y se desprecia. Se separa la capa orgánica y se seca sobre sulfato magnésico. Se separa el disolvente en el evaporador Calab, dando el éster crudo como aceite residual.

15 Se calienta a 45° durante una hora una mezcla de 121 g (0,35 moles) del éster anterior, 340 ml de solución de NaOH 1N, 680 ml de agua y 442 ml de etanol y después se enfría a la temperatura ambiente. La solución resultante se lava con éter y después se acidula con ácido clorhídrico al 10 %. El sólido resultante se recristaliza en tolueno y se seca al aire para dar 25 g (32 %). Se prepara una muestra analítica recristalizando por segunda vez una muestra en tolueno y secando en la pistola de vacío a la temperatura ambiente, p.f. 110-111°.

25 Análisis para  $C_{13}H_{12}O_4$ :  
Calculado : C, 67,23; H, 5,21  
Encontrado: C, 67,27; H, 5,10

30 En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

3 JUN

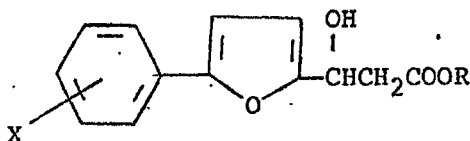


1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de ácido 3-(5-aril-2-furil)-3-hidroxi-  
propiónico de fórmula:

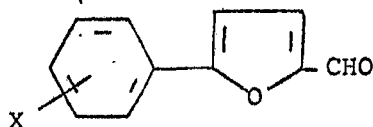
5



10

donde X es 4-cloro, 3,4-dicloro, 4-bromo, 3-cloro, 4-flúor o hidrógeno y R es hidrógeno o etilo, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar

15



20

y  $ZCH_2COOCH_2CH_3$ , donde X tiene el significado dado anteriormente y Z es  $BrZn$  o  $Li$ , seguido de hidrólisis del éster en presencia de una base.

25

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es 3-{5-(4-clorofenil)-2-furil}-3-hidroxi-  
propionato de etilo.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es ácido 3-{5-(p-clorofenil)-2-furil}-3-hidroxi-  
propiónico.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es ácido 3-{5-(3-clorofenil)-2-furil}-3-hidroxi-  
propiónico.

30

5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, don-



1 de el compuesto obtenido es ácido 3-{5-(3,4-diclorofenil)-2-furil}-3-hidroxipropiónico.

5 6. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es ácido 3-{5-(4-bromofenil)-2-furil}-3-hidroxipropiónico.

7. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es ácido 3-{5-(4-fluorfenil)-2-furil}-3-hidroxipropiónico.

10 8. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es ácido 3-(5-fenil-2-furil)-3-hidroxipropiónico.

15 9. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita:  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE ACIDO 3-(5-ARIL-2-FURIL)-3-HIDROXIPROPIONICO.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de doce páginas mecanografiadas.

20 Madrid, 3 de Junio de 1.976  
BERNARDO UNGRIA  
p.p.

25

30