



ESPAÑA

ES	11 21	NUMERO 449.023	A1
	22	FECHA DE PRESENTACION 18 JUN. 1976	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
CI-1595 2251/CI-1595/1975	24 Junio 1975 12 Diciembre 1975	Hungría

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C, C07D A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA ---
------------------------	--	---

64 TITULO DE LA INVENCION

**"Procedimiento para preparar ácidos fenilalquilcarboxílicos sub-
tituidos y sus sales"**

71 SOLICITANTE (S)

CHININ GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA R.T.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

1-5, 16 utca, Budapest IV, Hungría

72 INVENTOR (ES)

Endre Pálósi, Gergely Héja, Dessó Korbónits, Csaba Ginczi, Pál Kiss, Rudolf Szabani y Erzsébet Molnár

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

M. Carell Saffol

16524-77 AG/ky
EX-HU-II

**POOR
QUALITY**

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

por VEINTE años

solicitada en España a favor de CHINON Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára R.T., de nacionalidad húngara, domiciliada en 1-5, Tó utca, Budapest IV, Hungría, por "Procedimiento para preparar ácidos fenilalquilcarboxílicos substituidos y sus sales", con prioridad de las solicitudes húngaras CI-1595 de fecha 24 Junio 1975 y 2251/CI-1595/1975 de fecha 12 Diciembre 1975. - - - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Es bien conocido que los ácidos fenilalquilcarboxílicos que tienen la fórmula general I (véase ésta en los pliegos) se utilizan en terapia por sus relevantes propiedades antiflogísticas. - - - - -

5.

Los procesos conocidos en la técnica para la preparación de los anteriores compuestos son esbozados en las siguientes publicaciones: patente US 3.600.437, patente GFR 1.941.625, patentes belgas 737.417 y 621.225, patente británica 971.700, patentes francesas 549.728 y 545.270 y solicitudes de patente húngaras RO-687 y JA-691. - - - - -

10.

Los métodos útiles para la preparación de los ante

riores compuestos se indican a continuación: - - - - -

Compuestos de la fórmula general I, - - - - -

a) en que R^1 y R^2 son hidrógeno, - - - - -

R^3 es un grupo alquilo con C_{1-6} , un grupo aroilo o ariloxi, - - - - -

5.

pueden prepararse según las reacciones dadas en los esquemas A y B de los planos; - - - - -

b) en que R es un grupo alquilo, - - - - -

R^2 es un hidrógeno, - - - - -

10.

R^3 es un grupo ariloxi o un grupo aroilo,

pueden prepararse según las reacciones dadas en los esquemas C, D y E de los planos; - - - - -

c) en que R es un hidrógeno o un grupo metilo, -

R^2 es un hidrógeno o un halógeno, - - -

15.

R^3 es un grupo aroilo, - - - - -

pueden prepararse según las reacciones dadas en el esquema F de los planos; - - - - -

d) en que R es un grupo metilo, - - - - -

R^2 es un hidrógeno o un átomo de halógeno,

R^3 es un grupo alquilo. - - - - -

pueden prepararse según las reacciones dadas en los esquemas J, K, L y M de los planos. - - - - -

5. Los anteriores procesos pueden realizarse con un rendimiento moderado (esquema A) o producen el producto deseado a través de intermedios que son difíciles de purificar, con una tecnología complicada (esquemas B y C). Los procesos según los esquemas D y E pueden provocar una explosión cuando se realizan a gran escala, es difícil proveerse de los materiales de partida y el rendimiento es bajo. - - - - -
- 10.

El material de partida de la reacción dada en el esquema F puede prepararse sólo por medio de una tecnología complicada que es difícil de lograr a gran escala y el rendimiento es muy bajo. - - - - -

15. En todos los procesos anteriores la etapa determinante de la preparación de un ácido fenilalquilcarboxílico o de un grupo fenilalquilacetonitrilo, que pueda transformarse en un ácido fenilalquilcarboxílico, es el alargamiento de los carbonos por formación de un enlace carbono-carbono. Esta es, justamente, la etapa más difícil de realizar técnicamente. Por consiguiente, las dificultades anteriormente indicadas pueden eliminarse utilizando una tecnología en la que no sea necesario el alargamiento de la cadena carbónica. - - - - -
- 20.

Los inventores han hallado que estos compuestos

que tienen la fórmula general I de los plancos, en que - - -

R es un hidrógeno, un grupo alquilo de C_{1-4} o un grupo aralquilo, - - - - -

R^2 es un hidrógeno o un átomo de halógeno, - - - -

5. R^3 es un alquilo con C_{1-6} , un grupo aralquilo, arilo o ariloxi, un grupo aroflo de la fórmula ArCO-, en que Ar es un grupo fenilo o 2-tienilo,

pueden prepararse muy fácilmente, incluso a gran escala, con excelente rendimiento y con alta pureza, a partir de acetileno de la fórmula general II (véanse los plancos), en que R,

10. R^2 y R^3 tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente. Los compuestos de la fórmula general II se hacen reaccionar con nitrato télico y el grupo carbaloxi resultante se transforma opcionalmente en grupo carboxilo con hidrólisis (esquema G). Los ácidos así obtenidos que tienen la

15. fórmula general I pueden transformarse opcionalmente en sus sales metálicas y en sus sales de adición de ácido, respectivamente, con bases, por ejemplo hidróxidos de alcalino, hidróxidos de alcalinotérreo o bases orgánicas que contienen

20. nitrógeno, en medio acuoso o en un disolvente, utilizando los métodos conocidos en sí para la formación de sales, por ejemplo la cristalización o la evaporación del disolvente. -

El material de partida del procedimiento de la invención es un acetileno que tiene la fórmula II en que R, R^2 y R^3 tienen el mismo significado que se ha indicado anterior

- 25.

- mente, que puede prepararse muy fácilmente, con excelente rendimiento, según el proceso del esquema II de los planos. La cetona de la fórmula general III de los planos, en que R, R² y R³ tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente, se hace reaccionar con pentacloruro de fósforo y la olefina clorada así obtenida de la fórmula general IV se transforma en el acetileno de la fórmula general II, utilizando alcoholato sódico. El producto obtenido se hace reaccionar con nitrato cálcico en un disolvente orgánico, por ejemplo disolvente clorado que contiene alcohol, por ejemplo cloroformo, diclorometano, etc., preferentemente en un alcohol inferior, a 5-80°C, preferentemente a temperatura ambiente. El compuesto resultante que tiene la fórmula general I, en que R, R² y R³ tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente y R¹ significa un grupo alquilo con C₁₋₄, se separa opcionalmente con extracción realizada con un disolvente orgánico, preferentemente un disolvente de bajo punto de ebullición, no miscible con agua, por ejemplo con éter, benceno, cloroformo, y destilación del disolvente al vacío o, alternativamente, se transforma directamente en el ácido de la fórmula general I, en que R¹ significa hidrógeno, utilizando la hidrólisis convencional acuosa, básica o ácida. - - - - -

- Según otra realización del procedimiento proporcio-
nado por la invención los acetilenos de la fórmula general II, en que R² y R³ tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente y R significa un hidrógeno, se hacen

reaccionar con nitrato cálcico en un disolvente orgánico, preferentemente éter de dietilo, o en una mezcla de etilenglicol-dimetiléter, en presencia de ácido perclórico acuoso, a 5-80°C, preferentemente a temperatura ambiente. En este caso, se obtienen directamente los ácidos de la fórmula general I, teniendo R² y R³ el mismo significado que se ha indicado anteriormente y significando R y R¹ hidrógeno, con excelente rendimiento. - - - - -

Según el artículo de Mc. Millop et al., publicado en el J. Am. Chem. Soc. 95, 1296 (1973) pueden transformarse fenilacetileno en ésteres de ácido fenilalquilcarboxílico a 60-70°C. Sin embargo no existe ningún método publicado para la transformación análoga de derivados fenilo. Es especialmente sorprendente que también los derivados que llevan sustituyentes relativamente grandes, como en los casos anteriores, puedan transformarse bajo condiciones suaves y con excelente rendimiento, en ésteres de ácido fenilalquilcarboxílico. - - - - -

Los siguientes ejemplos lo son a título de ilustración sin que se pretenda limitar la patente a los ejemplos.--

Ejemplo 1

Se añaden 1,94 g de *m*-fenoxifenilacetileno a la solución de 8,88 g de $\text{Et}(\text{NO}_3)_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ y 25 ml de metiléter de glicol en 15 ml de agua y 8 ml de HClO_4 al 70%. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas,

después de ello se añade agua y la mezcla se extrae con benceno. La capa benzoica se seca con Na_2SO_4 , se evapora y el residuo se recristaliza a partir de una mezcla de n-hexano y de acetato de etilo, utilizando carbón activado para decolorar el producto. - - - - -

Se obtienen 1,9 g (83%) de ácido m-fenoxifenilacético, que funde a 84-86°C. - - - - -

Ejemplo 2

Se suspenden 48,8 g de trihidrato de nitrato cálcico en 250 ml de metanol y se añaden 20,6 g de (m-fenoxifenil)-metilacetileno a pequeñas porciones, asegurándose de que la temperatura no sobrepase los 15°C. La mezcla se agita durante otras 3,5 horas a 10-15°C y el nitrato cálcico precipitado se separa por filtración, se añaden 250 ml de cloruro de metileno al filtrado, se separan las fases y la fase acuosa se extrae con 2 x 150 ml de cloruro de metileno. La fase orgánica combinada se evapora. El residuo se disuelve en 350 ml de metanol, se añaden 20 ml de la disolución acuosa de 6 g de hidróxido sódico y la mezcla se hierve durante 3 horas y entonces se evapora. El residuo se disuelve en 200 ml de agua, se extrae con 2 x 150 ml de cloruro de metileno y la fase acuosa se filtra después de decoloración con carbón activado. El filtrado se acidula con ácido sulfúrico al 50%, se seca con sulfato sódico, el disolvente se evapora y el residuo se destila al vacío. Se obtienen 20,5 g (85%) de ácido m-fenoxihidrotrópico que funde a 190-192°C/0,4 Hgmm $\left[\frac{n}{D} \right]_D^{25} = 1,575$. -

Ejemplo 3

- Se suspenden 36,8 g (0,083 mol) de trihidrato de nitrato telico en 200 ml de metanol y se añaden 20,4 g (0,0755 mol) de 1-(m-benzoilfenil)-metilacetileno. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante tres horas. El nitrato teloso precipitado se separa por filtración, se añaden al filtrado 14 ml de hidróxido sódico al 40% y el filtrado se refluxe durante 6 horas. La disolución se decolora con carbón activado, se hierve durante otros 5 minutos y se filtra. El filtrado se evapora al vacío. El residuo se disuelve en 100 ml de agua, se extrae con 30 ml de diclorometano y la fase acuosa se ajusta a pH 2, con ácido clorhídrico concentrado. El residuo es una sustancia aceitosa que se solidifica lentamente y que se filtra y se lava con agua. Se obtienen 15,8 g de ácido m-benzoilhidrotrópico, que funde a 92°C. --

Ejemplo 4

- Se añaden a 16 g de (p-isobutilfenil)-metilacetileno en 225 ml de metanol 47,7 g de nitrato telico a una temperatura inferior a 10°C, a pequeñas porciones y con agitación. La mezcla de reacción se agita a 10°C durante 3 horas. El nitrato teloso precipitado se separa por filtración, se añaden 42 ml de disolución de hidróxido sódico 5N al filtrado metanólico y la mezcla de reacción se refluxe durante 10 horas y entonces se evapora al vacío. El residuo se toma en agua, se extrae con cloroformo y la disolución acuosa se ajusta a pH 2 con ácido clorhídrico 5N. El producto aceitoso separado se

toma en cloroformo y la disolución se seca sobre sulfato sódico. El cloroformo se separa por destilación y el aceite agolidificado se recristaliza a partir de éter de petróleo. --

5. Se obtienen 13,2 g de ácido 4-isobutilhidratrópico. Punto de fusión = 74°C. - - - - -

Ejemplo 5

10. Se añaden, a 5,6 g de (p-isobutilfenil)-metilacetileno en 75 ml de metanol, 15,9 g de nitrato cálcico, a una temperatura inferior a 10°C, a pequeñas porciones y con agitación, y la mezcla de reacción se agita durante tres horas a 10°C. El nitrato cálcico precipitado se separa por filtración y se lava con metanol. El filtrado se diluye con agua y el aceite separado se extrae con cloroformo. La disolución se seca sobre sulfato sódico y el cloroformo se separa por
15. destilación. El aceite restante se separa por destilación al vacío. Se obtienen 6 g (84%) de propionato de metil-2-(p-isobutilfenilo). Punto de fusión = 112 a 118°C (0,7 Hgmm). --

Ejemplo 6

20. Se añaden, a 15 g de propionato de metil-2-(p-isobutilfenilo) en 150 ml de alcohol, 35 ml de hidróxido sódico 5N y la mezcla de reacción se refluxe durante 6 horas. Después de ello la disolución se evapora al vacío, el residuo se toma en agua, se extrae con cloroformo y la disolución acuosa se acidula con 35 ml de ácido clorhídrico 5N. El pro-

dueto aceitoso separado se toma en cloroformo y la disolución se seca sobre sulfato sódico. El cloroformo se separa por destilación y se obtienen así 13 g de propionato de n-etil-2-(p-isobutilfenilo); punto de fusión = 74°C. - - - - -

5.

Ejemplo 7

Se mezclan 21,1 g de (4-fenil-3-fluofenil)metilacetileno con 245 ml de metanol y se añaden 51,8 g de trihidrato de nitrato tálico a pequeñas porciones, por debajo de 10°C, con agitación. Después de ello la mezcla de reacción se agita durante otras tres horas a 10°C. El nitrato taloso precipitado se separa por filtración, se añaden 46 ml de hidróxido sódico 5N al filtrado y la mezcla de reacción se refluxe durante 10 horas y se evapora al vacío. El residuo se toma al vacío, se mezcla con 2 g de carbón activado y se separa por filtración. El filtrado se ajusta a pH 1 con ácido clorhídrico 5N. El aceite separado se cristalizó posteriormente. Se obtienen 19,7 g de ácido 2-(4-fenil-3-fluofenil) propiónico, que funde a 107-109°C. - - - - -

10.

15.

Ejemplo 8

20.

25.

A la mezcla de 11,3 g de 4-(2-tenoil)-fenilmetilacetileno y 150 ml de metanol se le añaden 22,2 g de nitrato tálico a pequeñas porciones, por debajo de 10°C, con agitación. La mezcla de reacción se agita durante otras tres horas. El nitrato taloso precipitado se separa por filtración, se lava con metanol y el filtrado se diluye con agua. El

aceite separado se extrae con diclorometanol. La disolución así obtenida se seca sobre sulfato sódico, se decolora con carbón activado y se separa por filtración, se evapora al vacío y después se aspira. El hidrotropato de metil-4-(2-tenoilo) obtenido se recristaliza a partir de una pequeña cantidad de éter de diisopropilo. Punto de fusión = 60°C. - - - -

Ejemplo 9

Se añaden, a 8,2 g de hidrotropato de metil-4-(2-tenoilo) en 100 ml de alcohol, 30 ml de disolución de hidróxido sódico 5N y la mezcla de reacción se refluxa durante 7 horas. La mezcla se decolora con carbón activado y se evapora al vacío. El residuo se toma en agua, se ajusta a pH 1 con ácido clorhídrico 5N y el aceite separado se toma en cloroformo. La disolución se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El aceite restante se tritura con éter de petróleo y el producto obtenido se separa por filtración. Se obtienen 6,3 g de ácido 4-(2-tenoil)hidrotrópico. Punto de fusión después de recristalización a partir de acetonitrilo = 121 a 123°C. - - - - -

Ejemplo 10

Se añaden, a la mezcla de 5,23 g de $\sqrt{4-(2-tenoil)-3-clorofenil}$ /metilacetileno y 50 ml de metanol, 8,8 g de trihidrato de nitrato tálico, por debajo de 10°C, a pequeñas porciones y con agitación. La mezcla de reacción se agita a 10°C durante otras tres horas. El nitrato taloso precipitado

- se separa por filtración, se añaden 8,5 ml de disolución de hidróxido sódico 5N al filtrado y la mezcla de reacción se refluxa durante 10 horas. El metanol se separa por destilación. El residuo se toma en agua, se decolora con carbón activado, se separa por filtración y el filtrado se ajusta a pH 2 con ácido clorhídrico 5N bajo enfriamiento. El aceite separado se extrae con cloroformo, se seca sobre sulfato sódico, se separa por filtración y se evapora al vacío. El aceite restante cristaliza cuando se tritura con éter de petróleo y se obtiene así ácido 4-(2-taucil-3-cloro)hidrotroípico, que funde a 79-81°C. - - - - -
- 5.
- 10.

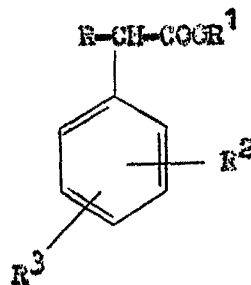
H O T A

Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - - -

15.

REIVINDICACIONES

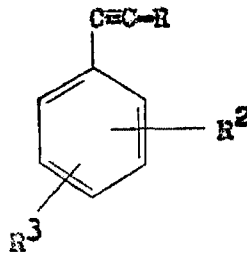
1.- Procedimiento para preparar ácidos fenilalquil carboxílicos sustituidos y sus sales, particularmente para preparar compuestos de la fórmula general I - - - - -



I

- en la que R significa hidrógeno, un grupo alquilo con C_{1-4} o un grupo aralquilo, -
- R^1 significa hidrógeno o un grupo alquilo con C_{1-4} , - - - - -
5. R^2 significa hidrógeno o halógeno, - -
- R^3 significa un grupo alquilo con C_{1-6} , aralquilo, arilo o ariloxi, un grupo representado por la fórmula $ArCO$, en que Ar representa un grupo fenilo o tienilo, - - - - -
- 10.

caracterizado porque comprende hacer reaccionar compuestos de la fórmula general II - - - - -



II

- en que R, R^2 y R^3 tienen los mismos significados que se han indicado anteriormente, con nitrato cálcico, en presencia de R^1-OH , en que R^1 tiene el mismo significado que se ha indicado anteriormente, y transformar opcionalmente el grupo carboxilo con hidrólisis y transformar opcionalmente el producto en su sal. - - - - -
- 15.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende realizar la reacción con nitrato cálcico en un disolvente orgánico que contiene alcohol, preferentemente en metanol. - - - - -

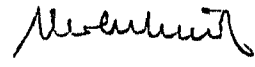
5. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, para preparar derivados que contienen ácido carboxílico libre, caracterizado porque comprende realizar la reacción a 5-80°C, en éter de dietilo o en la mezcla de etilenglicol y metiléter, en presencia de ácido perclórico acuoso. - - - - -

10. 4.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque comprende realizar la hidrólisis del grupo carbalcoxi en medio ácido o alcalino, en presencia de agua. - - - - -

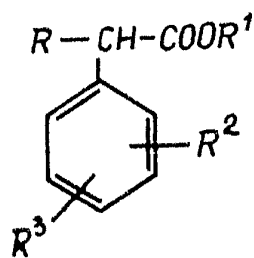
15. 5.- "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ACIDOS FENILALQUIL CARBOXILICOS SUSTITUIDOS Y SUS SALES". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de catorce hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras, y de cinco láminas de dibujos que la ilustran.

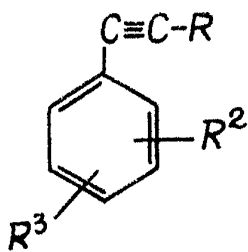
MADRID 18 JUN. 1976
P. A. M. CURELL SUÑOL



Inf.



I.

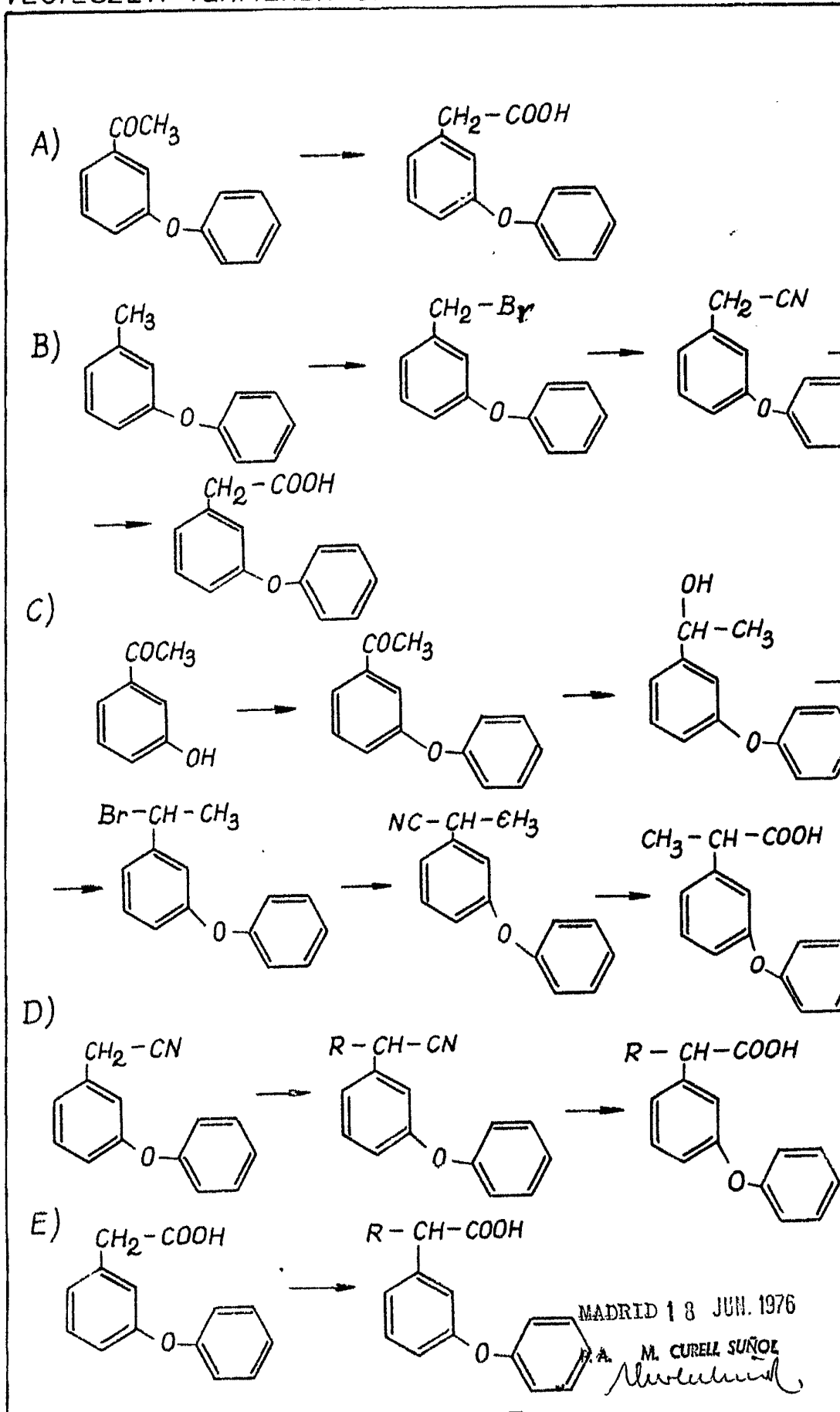


II

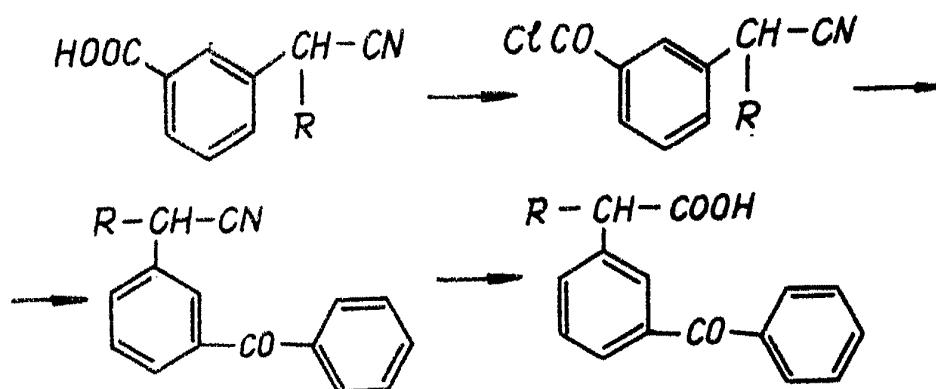
MADRID 13 JUN. 1976

M. A. M. CURELL SUÑOR

Alvarez



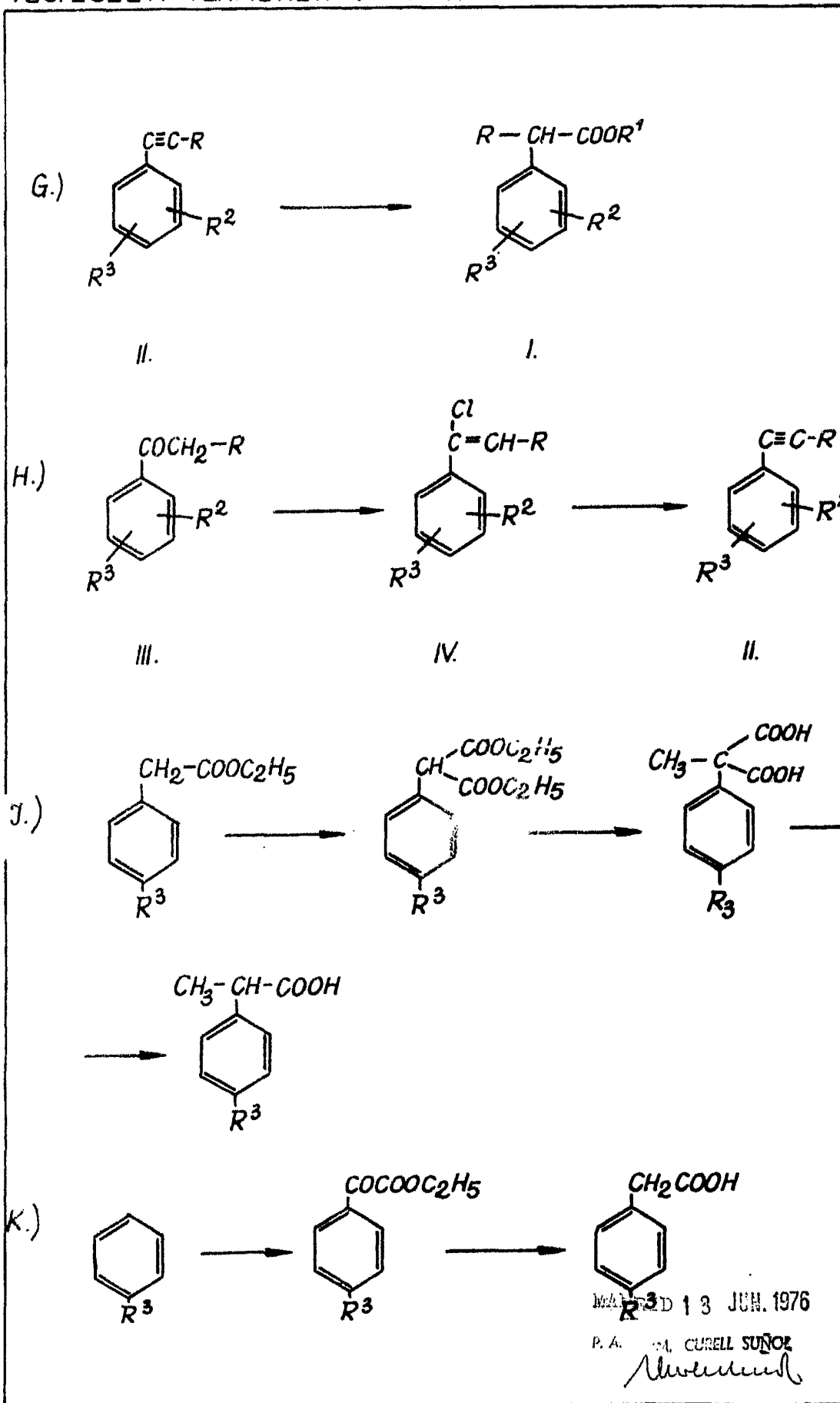
F)

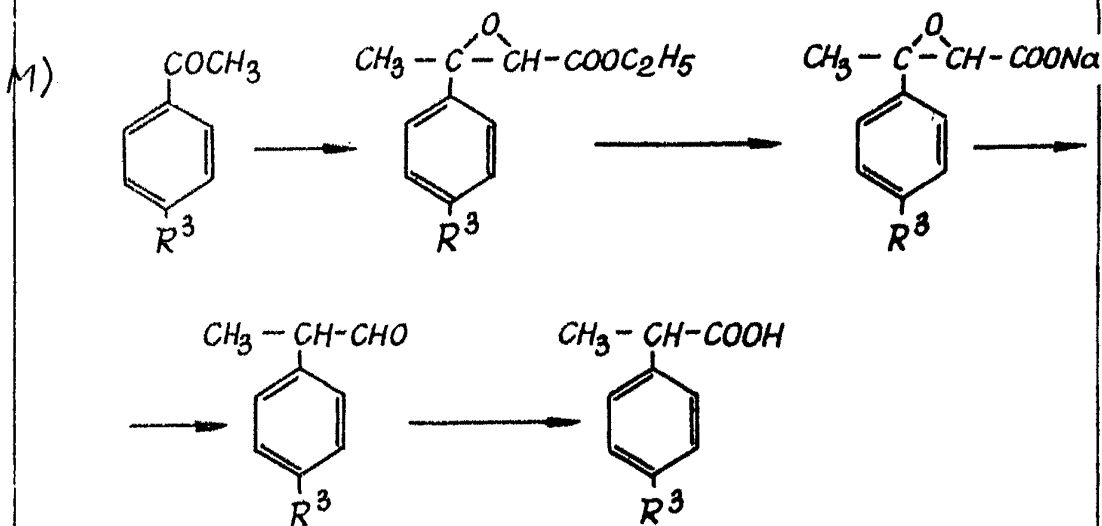
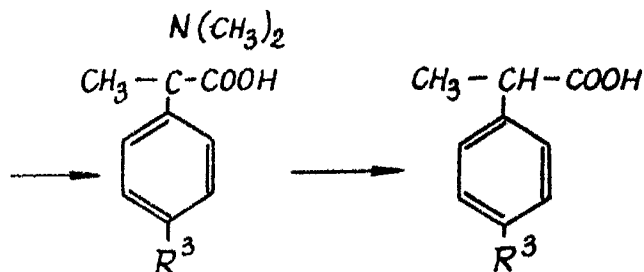
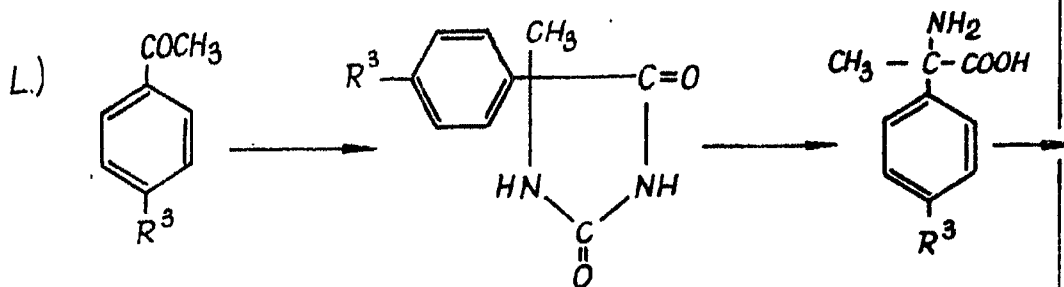


MADRID 18 JUN. 1976

P. A. M. CURELL SUÑOL

Alcubilla





MADRID 18 JUN. 1976

P. A. M. CURELL SUÑOL

M. Curell Suñol