

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	21	NUMERO	453989 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION	29 NOV. 1976

453989

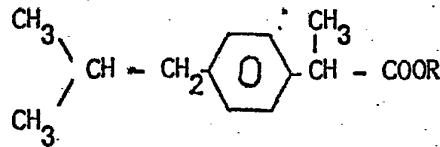
PATENTE DE INVENCION

60 PROPIEDADES: 61 NUMERO	62 FECHA	63 PAIS
29 JUL. 1977.		
64 FECHA DE PUBLICACION	65 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C/A61K	66 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
67 TITULO DE LA INVENCION  "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE ESTERES DEL ACIDO 2-(4-ISOBUTILFENIL)-PRO PIONICO"		
68 SOLICITANTE (S)  FERRER INTERNACIONAL, S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE  Gran Via Carlos III, 94 - BARCELONA, 14		
69 INVENTOR (S)  D. Carlos Ferrer Salat, D. Mariano Soriano Regás y Dr. Pedro Axerio Agne- setti.		
70 ASESOR (S)		
71 REPRESENTANTE  PASCUAL CIVANTO CANTO		

**POOR  
QUALITY**

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de obtención de ésteres del ácido 2-(4-isobutilfenil)-propiónico cuya fórmula general (I) es la siguiente:

5



I

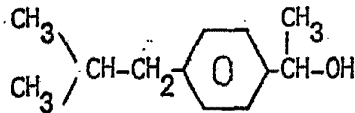
donde R es un resto alquílico de 1 a 3 átomos de carbono.

10

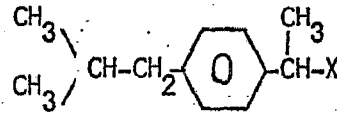
Los compuestos objeto de la presente invención son intermedios en la síntesis de productos farmacéuticos de amplio uso como anti-inflamatorios, analgésicos y en particular en las afecciones reumáticas.

Para la obtención de los ésteres de fórmula general I se parte de compuestos fácilmente asequibles: el alcohol II y el halo-derivado III cuyas fórmulas reproducimos a continuación:

15



II

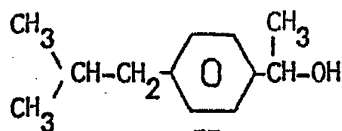


III (X = Cl, Br)

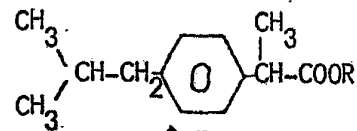
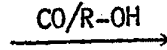
y que se obtienen según la Patente de Introducción Nº 452.830.

El esquema reaccional desde II y III hasta I se describe seguidamente:

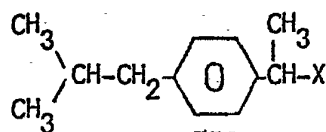
20



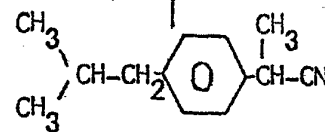
II



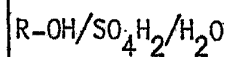
I



III



IV



25

Según dicho esquema, II es tratado con monóxido de carbono en presencia de un catalizador radicalar tal como el cloruro de paladio, el tricloruro de rodio (hidratado) o mejor aún un compuesto de estructura  $(R'_3P)PdCl_2$  donde  $R'$  es un grupo alquílico (de 1 a 4 carbonos), cicloalquílico (ciclo de 3 a 8 carbonos), arílico (fenil, naftil) o arilalquílico (bencil, fenetil), en disolución de un alcohol de fórmula  $R-OH$ , donde  $R$  tiene igual significado que en I. La reacción se efectúa en caliente y a presión, como mínimo de 100 atmósferas, pero preferentemente entre 100 y 600 atmósferas. La concentración en catalizador puede variar entre el 0,1 al 0,5% en peso del alcohol II puesto en reacción. El alcohol que sirve de disolvente debe contener un ácido mineral u orgánico, tal como el clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, p-toluensulfónico, bencenosulfónico, metansulfónico, etc. en una concentración máxima del 10%. Terminada la reacción, se filtra el catalizador y se evapora el exceso de alcohol empleado. El residuo suspendido en agua, se extrae con éter. Este extracto se neutraliza con bicarbonato sódico y se deseca sobre sulfato sódico o magnésico. Se evapora el éter y del residuo, por destilación, se obtienen los ésteres de fórmula general I.

Tal como se muestra en el esquema, una vía alternativa para la obtención de I consiste en tratar con un cianuro alcalino el halo-derivado III y ulterior reacción con el alcohol  $R-OH$  en medio fuertemente ácido proporcionando así los ésteres objeto de la presente invención.

Así, el halo-derivado III se trata con un cianuro alcalino, -  
empleando como disolvente la acetona o el dimetilsulfóxido, con  
agitación, preferentemente a reflujo en baño maría y en corriente  
de un gas inerte. Terminada la reducción se filtran las sales mine-  
5 rales y se evapora el disolvente. El residuo, suspendido en agua,  
se extrae con un solvente no polar, como el éter etílico, el clo-  
roformo, el benceno, el tolueno, etc. y se seca sobre sulfato só-  
dico o magnésico. Se evapora el disolvente y del residuo, por des-  
tilación, se obtiene el nitrilo IV. Una vez obtenido el nitrilo -  
10 IV, éste se disuelve en un exceso de alcohol (R-OH) y se hierve  
en presencia de un equivalente de ácido sulfúrico concentrado. -  
Terminada la reacción, se evapora el exceso de alcohol al vacío.  
El residuo se vierte sobre agua helada y se extrae con un solven-  
te no polar. Los extractos reunidos se neutralizan y se desecan -  
15 sobre sulfato sódico o magnésico. Se evapora el disolvente y del  
residuo, por destilación, se obtienen los ésteres de fórmula gene-  
ral I.

Hecha la descripción del invento se describen a continuación  
varios ejemplos prácticos, no limitativos referidos al posible ca-  
20 mino para su obtención, según las líneas del procedimiento preco-  
nizado, industrializable, empleando cantidades mayores a las ex-  
puestas.

EJEMPLO 1: Preparación de 2-(4-isobutilfenil)-propionato de  
etilo (I, R = Et) a partir del alcohol II.

25 Se disuelven 10 g de II en 50 cc de etanol absoluto que con-

tiene disuelto aproximadamente 1,5% de cloruro de hidrógeno. A esta disolución se agregan 0,1 g de  $((\text{CH}_3)_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  y se calienta a presión de monóxido de carbono a 500 atm. durante 16 horas entre 95-100°C en autoclave de Parr; Se enfría, se abre el autoclave y el producto de la reacción se filtra, recuperando el catalizador. Se evapora a presión reducida la mayor parte del etanol y el residuo se suspende en 100 cc de agua. Se extrae con 100 cc de éter etílico. La solución etérea se lava primero con agua y luego con una solución acuosa de bicarbonato sódico al 4% y finalmente se deseca sobre sulfato sódico anhidro. Se evapora el éter y el residuo se destila, obteniéndose así el 2-(4-isobutilfenil)-propionato de etilo (I, R = Et). p.eb. = 100-5°C/0,5 mmHg.

EJEMPLO 2: Preparación del 2-(4-isobutilfenil)-propionitrilo (IV)

Se disuelven 240 g de III (X = Br) en 500 cc de acetona anhidra y se agregan 73 g de cianuro sódico de pureza mínima del 95% y 10 g de yoduro sódico. Se calienta en baño maría a reflujo de la acetona en corriente de nitrógeno. Después de 8 h, se filtran por aspiración las sales sódicas, lavándolas sobre filtro con acetona. Se evapora la acetona en vacío y el residuo se suspende en 250 cc de agua. Se extrae dos veces con 150 cc de benceno. Se lavan con agua las soluciones bencénicas reunidas y se desecan sobre sulfato sódico anhidro. Una vez evaporado el benceno queda un residuo que se rectifica en vacío, obteniéndose así el 2-(4-isobutilfenil)-propionitrilo (IV). P.eb. = 85-90°C/1 mmHg. El rendimiento oscila entre 65-70%.

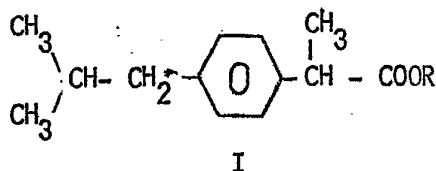
EJEMPLO 3: Preparación del 2-(4-isobutilfenil)-propionato de etilo (I, R = Et) a partir de IV

Se disuelven 178 g de IV en 1500 cc de etanol de 96%. Se agregan, con agitación, 100 g de ácido sulfúrico concentrado, refluviéndose en atmósfera de nitrógeno durante 8-10 h. Se elimina la mayor parte del etanol en vacío hasta 1/3 del volumen inicial. Se vierte el residuo sobre 1 litro de agua helada y se extrae 3 veces con éter. Las fases etéreas reunidas se lavan con agua, después con solución al 4% de bicarbonato sódico y finalmente con una solución saturada de cloruro sódico. Se deseca sobre sulfato sódico anhidro. Se evapora el éter en baño maría y el residuo se destila, obteniéndose así el 2-(4-isobutilfenil)-propionato de etilo (I, R = Et). P.eb. = 100-5°C/0,5 mmHg. El rendimiento es del 60%.

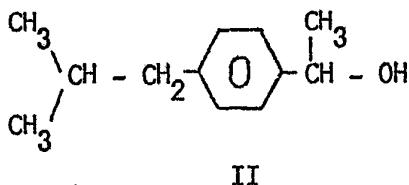
Descrita la esencialidad de la invención de modo suficiente como para poder ser llevada a la práctica por técnico en la materia, se recaba hacer extensivo el privilegio que se solicita a las variaciones de detalle que no alteren a la esencia de la invención resumida en sus detalles de novedad en las siguientes reivindicaciones que extractan, resumen y complementan a la memoria que antecede.

REIVINDICACIONES

1ª) - Procedimiento de obtención de ésteres del ácido 2-(4-isobutilfenil)-propiónico, cuya fórmula general es I:



donde R es un resto alquílico de 1 a 3 átomos de carbono, caracterizado por partir del alcohol de fórmula II:



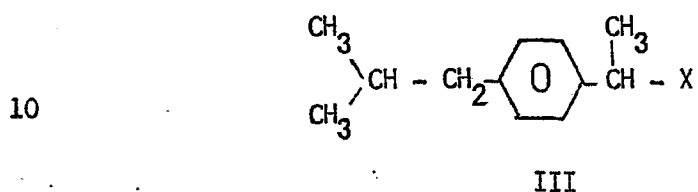
el cual por tratamiento con monóxido de carbono en presencia de un catalizador radicalar como el cloruro de paladio, el tricloruro de sodio o mejor aún un compuesto de estructura  $(\text{R}'_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ , donde R' puede ser un resto alquílico (de 1 a 4 carbonos), cicloalquílico (de 3 a 8 carbonos), arílico (fenil o naftil) o arilalquílico (bencil o fenetil) en solución de un alcohol de fórmula R-OH, donde R tiene igual significado que en I, conduce a los ésteres de fórmula general I.

2ª) - Procedimiento de obtención de ésteres del ácido 2-(4-isobutilfenil)-propiónico según la Reivindicación 1ª, caracterizado por efectuar la reacción a una temperatura comprendida entre 60 y 100°C, a una presión entre 100 y 600 atmósferas con una concentración de catalizador entre el 0,1% y el 0,5% en peso del alcohol II y en presencia de un ácido mineral u orgánico, tal como

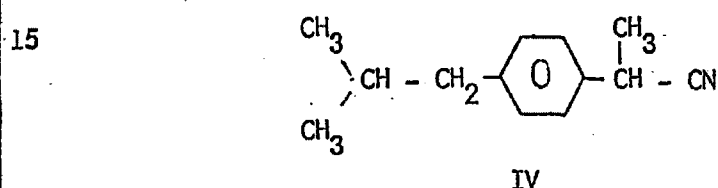
25

el clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, p-toluensulfónico, benzenosulfónico, metansulfónico, etc., en una concentración máxima del 10%, recuperándose los ésteres de fórmula I según los procedimientos ordinarios de la Química Orgánica.

- 5 39) - Procedimiento de obtención de ésteres del ácido 2-(4-isobutilfenil)-propiónico de fórmula general I, consistente en una variante del procedimiento según la Reivindicación 1ª, caracterizado por tratar el halo-derivado de fórmula III:



donde X es cloro o bromo, con un cianuro alcalino en solución de acetona o dimetilsulfóxido a reflujo y en corriente de un gas inerte, recuperación del nitrilo formado, de fórmula IV:



según los procedimientos usuales de la Química Orgánica y tratamiento del mismo con un exceso de un alcohol de fórmula R-OH, de igual significado que en la Reivindicación 1ª, a reflujo en presencia de un equivalente de ácido sulfúrico concentrado y en corriente de un gas inerte con lo que se obtienen los ésteres de fórmula general I, los cuales se aislan del medio de reacción por evaporación del exceso de R-OH, adición de agua, extracción con un solvente no polar, tal como el éter, neutralización con un álcali,

20

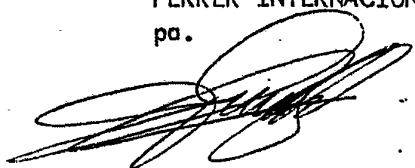
25

tal como un carbonato o bicarbonato alcalino, desecado y destilación.

4ª) - PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE ESTERES DEL ACIDO 2-(4-ISOBUTILFENIL)-PROPIONICO.

5 Todo ello tal y como ha quedado descrito y reivindicado en la presente memoria que consta de ocho hojas mecanografiadas y foliadas por una sola cara.

Barcelona, 29 NOV. 1976  
FERRER INTERNACIONAL, S.A.  
pa.



5

10

15

20

25