

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

ES	(1)	(21)	459707	(10)	A 1
(22)	FECHA DE PRESENTACION		10-6-77		

PATENTE DE INVENCION

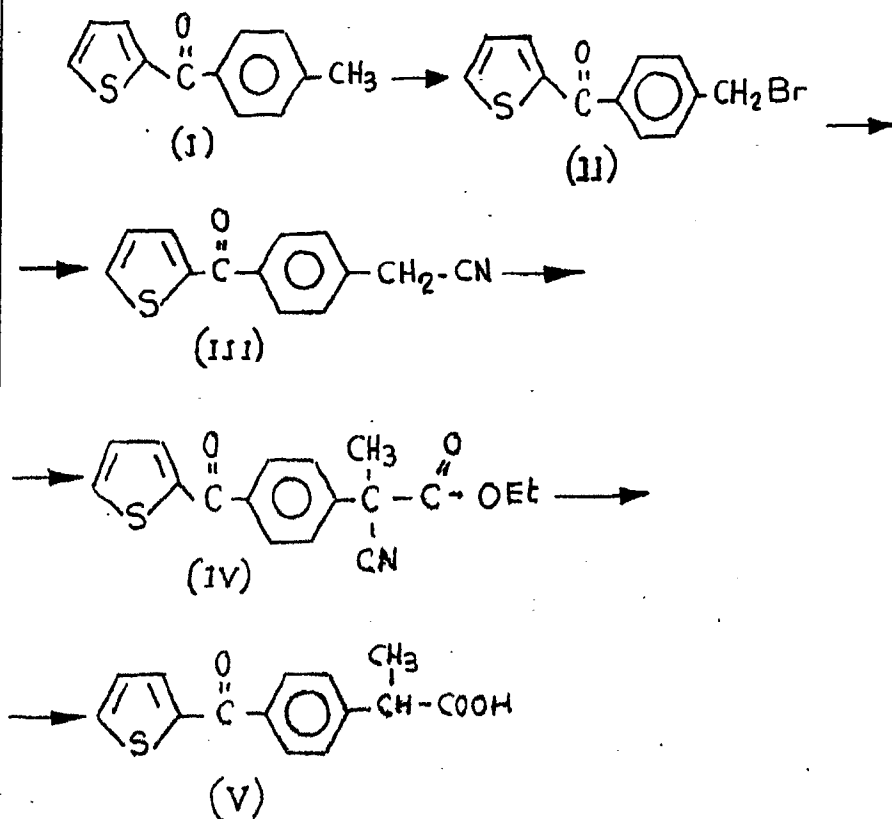
(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(64) TITULO DE LA INVENCION PERFECCIONAMIENTOS EN EL PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE ACIDOS ARIL ALCANOICOS.		
(71) SOLICITANTE (ES) LABORATORIOS CUSI, S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE MASNOU (BARCELONA)		
(72) INVENTOR (ES) D. Eduardo Guzman Llansa, D. Pablo Ariño Maestrojuan y D. Enrique Melendez Andreu, todos de nacionalidad española, los cuales han cedido sus derechos a la entidad solicitante.		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

1 El Estatuto vigente sobre Propiedad Industrial, de
26 de Julio de 1929, en su texto refundido publicado el 30
de Abril de 1930, establece los caracteres de patentabili-
5 dad de las invenciones de tipo industrial que tienen por
objeto obtener ventajas sobre lo ya conocido, admitiendo
por consiguiente como patentables, las nuevas máquinas, a-
paratos, instrumentos, procesos de fabricación, etc. La am
plitud de conceptos previstos como patentables, ha llevado
al legislador a aclarar (Artº. 46) que la enumeración con-
10 tenida en dicho cuerpo legal es puramente enunciativa y no
limitativa, haciéndola extensiva incluso a los descubrimien-
tos de tipo científico (Artº. 47).

15 El Decreto de 26 de Diciembre de 1947, recogiendo
la Orden de 18 de Noviembre de 1935, confirma el criterio
legal de que también serán patentables los instrumentos, ob
jetos, o partes de los mismos, que aporten a la función a
que son destinados, un beneficio o efecto nuevo, y en defi-
nitiva que constituyan una mejora sustancial sobre lo ante
riormente conocido.

20 Pues bien, a tenor de lo expuesto, y en base al ar
ticulado que recoge los conceptos expresados, debe conside-
rarse, que la invención a que se refiere la presente memo-
ria, constituye una novedad industrial, con características
y ventajas que la hacen merecedora del privilegio de explo-
25 tación exclusiva que por ella se solicita, premiando así
los méritos de quien aporta a la industria del país una me-
jora efectiva y precisamente comprendida entre las enuncia-
das por la Ley como patentables. (Arts. 46 y 47 en relación
con el 171, en su nueva redacción afectada por la Orden de
30 18 de Noviembre de 1.935).

1 El objeto de la presente invención consiste en la
modificación de reactivos y mejora de rendimientos en la
obtención del ácido α -metil, 4-(2'-Tienil carbonil) fe-
nil acético. La secuencia de reacciones que se sigue para su
5 obtención es:



25 El compuesto (I) se obtiene por reacción del tiofeno
y cloruro del ácido p-toluoico) Esta reacción se halla des-
crita en la bibliografía (J.C.S. 1.954, 1690-6) empleando
Sn Cl₄ como catalizador. En la presente invención se emplea
Al Cl₃, mucho más económico y con un rendimiento del 92-94%.

30 El compuesto (II) se obtiene por bromación de (I) en
dibromoetano y en presencia de luz ultravioleta. Este com-
puesto se obtiene en la literatura química. (Arzneim. Forsch,

1 (Drug.Res) 25, (10).1495 (1.975) y en Pat. Española nº -
419871) por bromación de (I) con N-Bromosuccinimida y pero-
xido de benzoilo con un rendimiento del 61%. En la presen-
te invención se emplea Bromo como agente de bromación, mu-
5 cho más económico que la N- Bromosuccinimida y con un ren-
dimiento de 80-83%.

El compuesto (III) se obtiene por cianuración de -
(II). Viene descrito en los trabajos anteriormente citados
para (II) donde se obtienen por reacción de (II) y NaCN en
10 etanol a reflujo 3 horas. El rendimiento es de 60%. La mo-
dificación de la presente invención consiste en verificar
la reacción a temperatura ambiente durante 48 horas, con
lo que se evita la formación de subproductos debidos a -
labilidad del bromo bencílico en medio básico. Esto redun-
15 da no solo en el rendimiento (76%) sino también en la fa-
cilidad de purificación (trituration en éter de petróleo
frente a destilación a alto vacio).

El compuesto (IV) es citado en la memoria de la pa-
tente española nº 419.871, aunque sin mencionar condiciones
20 de reacción ni rendimientos, El procedimiento seguido en
la presente invención es el siguiente:

a) Obtención de la sal sódica del compuesto (III)
2 -carboalcoholado por reacción de (III) con carbonato de
diétilo en presencia de Etoxido sódico.

25 b) Reacción de la sal sódica obtenida en el párra-
fo anterior con un haluro de metilo, en etanol a reflujo.
El compuesto (IV) se obtiene en la presente invención en
forma de aceite con un rendimiento del 60-65% a partir de
(III).

30 El compuesto (V) es descrito en la bibliografía -

1 (Arzneim.Forsch. (Drug. Res.) 25 (10) 1495(1.975) y paten-
te española nº 419.871). Uno de los procedimientos de ob-
tención citados en la patente española, es la hidrólisis
básica de (IV) sin mencionar rendimientos. Este camino de
5 hidrólisis presenta varias desventajas; entre ellas la
posible hidrólisis parcial del grupo ciano a grupo amida
y obtención de productos secundarios indeseables muchas ve-
ces en forma de resinas. En la presente invención se mini-
mizan estos inconvenientes verificando la hidrólisis y -
10 descarboxilación de (IV) en medio ácido, obteniéndose unos
rendimientos del 85-90%.

De acuerdo con la invención los perfeccionamientos
consisten en la obtención del ácido α -metil, 4-(2'-tienilcarbonil) fenilacético, reaccionando tiofeno y cloruro
15 del ácido p-toluoico empleando como catalizador $AlCl_3$, so-
metiendo el compuesto a bromación, con bromo en dibromoe-
tano en presencia de luz ultravioleta, a temperaturas entre
80-130°C, tras lo cual el producto resultante es aislado,
cristalizado y cianurado a temperatura ambiente en el seno
20 de alcohol del 85-95% durante un tiempo de 48 horas, obte-
niendo 4-(2'-tienilcarbonil) fenilacetoniitrilo.

El 4-(2'-tienilcarbonil) fenilacetoniitrilo es tratado
con carbonato de dietilo en presencia de atóxido sodico, -
obteniéndose la sal sódica del α -ciano, 4-(2'-tienilcarbo-
25 nil) fenilacetato de etilo, que es sometido a la acción -
de metilación mediante un agente convencional dando el - -
 α -metil, α -ciano, 4-(2'- tienilcarbonil) fenilacetato
de etilo.

30 El α -metil, α -ciano, 4-(2'-tienilcarbonil) fenila-
cetato de etilo se somete a hidrólisis ácida para dar fi-

1 nalmente el ácido α -metil, 4-(2'-tienilcarbonil) fenilacético.

EJEMPLOS

EJEMPLO I.-

5 OBTENCION DE 2- (p-metil benzoil) Tiofeno (I).-

A una suspensión de 95 gr. de Cl_3Al anhidro en 125 ml. de CH_2Cl_2 seco y a temperatura ambiente, se agregan gota a gota una disolución de 42 gr. de tiofeno, 77'3 gr. de cloruro del ácido p-toluoico en 200 ml. de CH_2Cl_2 seco. La adición se verifica durante 1 hora. Finalizada la adición el conjunto se calienta a reflujo durante 3-4 horas. Se retira el baño calefactor y una vez frio se vierte sobre 600 gr. -
10 de hielo que contiene 350 ml. de ácido clorhídrico 6N y se agita durante 30 minutos. Se decanta la capa orgánica y la
15 capa acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (2x200). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con agua, bicarbonato sódico al 4% y solución saturada de cloruro sódico. Se seca sobre sulfato sódico, y se decolora con carbón activo, se destila -
20 el disolvente dando un residuo sólido que se recristaliza de éter de petróleo. Se obtienen 92'3 gr. (92%) de P. 75-76°C.

EJEMPLO II.-

OBTENCION DE 2- [(p-bromometil) benzoil]tiofeno (II).-

Una disolución de 101 gr. de compuesto (I) en 250 ml. de Dibromoetano se calienta a reflujo y se ilumina con luz
25 ultravioleta. A esta disolución se agrega gota a gota durante 4 horas otra formada por 25'7 ml de Bromo en 25 ml. de Dibromoetano. Finalizada la adición se prosigue la reacción durante 30 minutos. Se destila el dibromoetano y se añade 1 litro de Eter de Petróleo. El conjunto se agita y enfria en
30 baño de hielo durante 30 minutos. El sólido resultante se -

1 filtra, se lava con éter de petróleo y seca. Se obtienen -
110 gr. (82%) que se recristalizan de éter de petróleo -
Pf = 83-85° C.

5 EJEMPLO III.-

OBTENCION de 4-(2'-tienilcarbonil)fenilacetnitrilo (III)

8'23 gr. de cianuro sódico se disuelven en 20 ml.
de agua tibia. Una vez disuelto se agregan 300 ml. de eta-
nol y se enfria el conjunto a temperatura ambiente. A la
10 solución resultante se agregan en 45 minutos 44'9 gramos del
compuesto (II). La suspensión resultante se agita a tempera-
tura ambiente durante 48 horas y destila a vacío el solven-
te. El residuo se disuelve en 300ml. de agua y 300 ml. de -
acetato de etilo. Se decanta el extracto orgánico y la so-
lución acuosa se extrae con acetato de etilo (2x100). Los
15 extractos orgánicos reunidos se lavan con agua y cloruro só-
dico (solución saturada), se secan con sulfato sódico y se
decoloran con carbón activo. Se destila el disolvente y el
residuo se trata con 150 ml. de éter de petróleo, se filtra
y seca. Pesa 27'2 gr. (76%). Se recristaliza de etanol Pf=
20 72-74°C.

EJEMPLO IV.-

OBTENCION DE α -metil, α -ciano, 4-(2'-tienilcarbonil)fenilace-
tato de etilo (IV).-

25 En un balón de 100^occ. de 3 bocas, provisto de ter-
mómetro, embudo de adición y cabezal de destilación se colo-
can 31 gr. del compuesto (III) y 200 ml. de carbonato de -
diétilo. La solución se calienta a 100-110° C y se le adicio-
nan gota a gota durante 2 horas, una solución de 3'58 gr.
30 de sodio en 80 ml. de etanol anhidro.

1 Simultaneamente y por el cabezal de destilación se
elimina el etanol. Finalizada la adición se continua la reac-
ción durante 45 minutos. se añaden 100 ml. de Tolueno y se
destilan 50 ml. para completar la eliminación del etanol. Se
5 enfria en baño de hielo y se añaden 200 ml. de éter etílico
seco. El conjunto se filtra se lava con éter etílico y se
seca. Pf = 240^o C desc.

10 El sólido verde amarillento así obtenido se disuelve
en 400 ml. de etanol absoluto y se le añaden 17'7 ml. de io-
duro de metilo en 20 minutos. Se calientaa reflujo 5 horas
y se destila el disolvente. El residuo se disuelve en 200
ml. de agua y 200 ml. de acetato de etilo y se trata con 5 ml.
de solución de bisulfito sódico al 20%. Se decanta la capa
15 orgánica y la solución acuosa se extrae con acetato de eti-
lo (2x100). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con agua
y solución saturada de cloruro sódico. Se secan sobre sulfa-
to sódico y decoloran con carbon activo. Por destilación del
disolvente quedan 27 gr. (60%) de un aceite de color amari-
lento de título suficiente para ser empleado sin posterior
20 purificación.

IR. -CN 2240 cm^{-1} , C= O éster 1750 cm^{-1} , C= O 1645 cm^{-1} ,
(S) CH de $\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$ 730 cm^{-1} .

EJEMPLO V.-

25 OBTENCION DEL acido α -metil, 4-(2-tienilcarbonil) fenil acé-
tico (V).-

30 11'3 gr. del compuesto (IV) se refluyen durante 2 ho-
ras con una solución formada por 12 ml. de agua, 12 ml. de
ácido acético y 12 ml. de ácido sulfurico. Se enfria y se -
añaden 100 ml. de agua y se extrae con acétato de etilo (3x

1 100). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con agua -
(3x 200) se seca sobre sulfato sódico, se decolora con car-
bón activo y se destila el disolvente. El aceite residual se
disuelve en 100 ml. de Carbonato Sódico al 10% se lava con
5 50 ml. de acetato de etilo. La capa acuosa se acidula con
ClH concentrado y se extrae con CH_2Cl_2 (3x 75). Los extractos
orgánicos se secan, decoloran y destila el disolvente dando
un aceite de peso 8'75 gr. que tratado con éter de petróleo
solidifica. Se filtra y seca. Se obtienen 8'1 gr. (86'5%)
10 Se recristaliza de etanol-agua (1:1) Pf= 123-124°C.

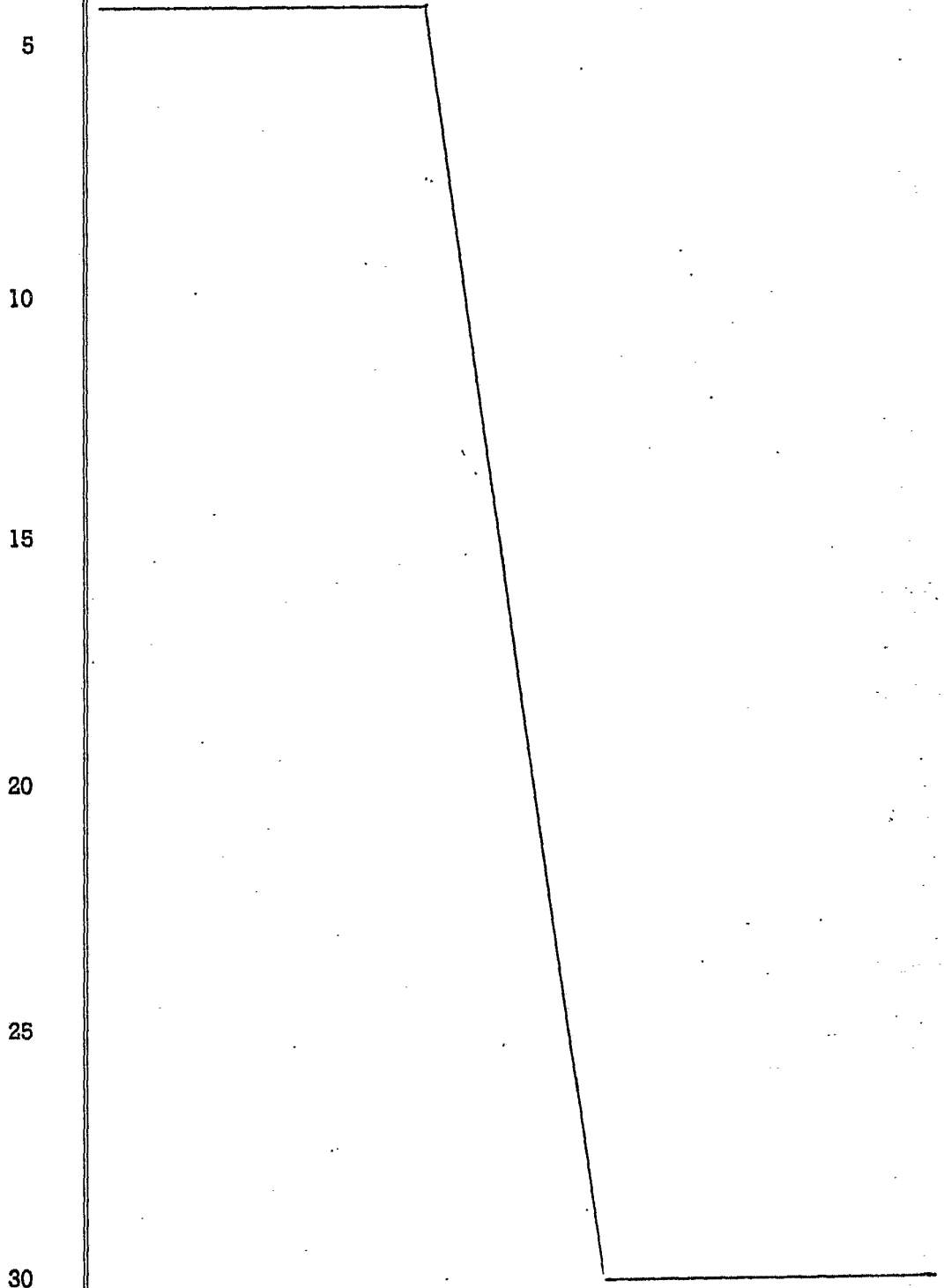
Así pues, en los perfeccionamientos preconizados por
la invención se parte de 2- (p-metilbenzoil) tiofeno, el -
cual se somete a bromación utilizando bromo en presencia de
luz ultravioleta y con dibromoetano como disolvente, a tempe-
15 raturas entre 80-130°C obteniéndose el 2-(p-bromometil) ben-
zoil tiofeno, con un rendimiento del 80-83% frente al 61% -
obtenido en la literatura química.

La reacción de 2- [(p- bromometil) benzoil] tiofeno
con cianuro sódico se lleva a cabo en etanol a temperatura
20 ambiente con lo que se consigue un rendimiento del 76% en -
4- (2'-tienilcarbonil) fenilacetónitrilo frente al 60% de la
bibliografía.

La reacción del 4-(2'-tienilcarbonil) fenilacetoni-
trilo con carbonato de dietilo en presencia de etilato sódico
25 conduce a la sal sódica del α - ciano, 4-(2'-tienilcarbonil)
fenilacetato de etilo, que por reacción con un agente meti-
lante, como ioduro de metilo, conduce al α -metil, α -ciano,
4-(2'-tienilcarbonil) fenilacetato de etilo con un rendimien-
to global del 60%.

30 La hidrólisis del α - metil, α -ciano, 4-(2'-tienil-

1 carbonil) fenilacetato de etilo en medio ácido, conduce el ácido α -metil, 4-(2'-tienilcarbonil) fenilacético con un rendimiento del 86'5%.



1 Hecha la descripción a que se refiere la memoria
que antecede, es preciso insistir en que los detalles de
realización de la idea expuesta, pueden variar, es decir,
que pueden sufrir pequeñas alteraciones, basadas siempre
5 en los principios fundamentales de la idea, que son en esen-
cia los que quedan reflejados en los párrafos de la descrip-
ción hecha. En efecto, el Artículo 48 del Estatuto vigente
sobre Propiedad Industrial, establece como no patentables,
en su apartado tercero, "los cambios de forma, dimensiones,
10 proporciones y materias de un objeto ya patentado" fijando
así el criterio del legislador en el sentido de que paten-
tada una idea que pueda dar lugar a una realidad práctica
e industrializable, nadie podrá apoyarse en ella para, a
pretexto de haber introducido ligeras modificaciones, pre-
15 sentarla como nueva y propia.

Este principio, en cuanto al alcance de la protec-
ción del objeto patentado se refiere, se halla confirmado
por numerosas Sentencias del Tribunal Supremo, y entre -
ellas, como más terminantes, en las de fechas 16 de octubre
20 de 1954, 23 de enero de 1959, 20 de marzo de 1964 y otras.

Establecido el concepto expresado, en cuanto a la
amplitud que debe darse a la protección solicitada, se re-
dacta a continuación la Nota de Reivindicaciones, de acuer-
do con lo que se establece en el último párrafo del apar-
25 tado tercero del Artículo 100 de la Ley, sintetizando así
las novedades que se desean reivindicar:

NOTA DE REIVINDICACIONES

En resumen, el privilegio de explotación exclusi-
va que se solicita, recaerá sobre las reivindicaciones si-
30 guientes:

1 1ª.-"PERFECCIONAMIENTOS EN EL PROCEDIMIENTO DE OB-
TENCIÓN DE ACIDOS ARIL ALCANOICOS", caracterizados esencial-
mente porque consisten en la obtención del ácido α -metil,
4-(2'-tienilcarbonil) fenilacetico, reaccionando tiofeno y
5 cloruro del ácido p-toluoico empleando como catalizador -
AlCl₃, sometiendo el compuesto a bromación, con bromo en -
dibromoetano en presencia de luz ultravioleta, a temperatu-
ras entre 80-130º C, tras lo cual el producto resultante es
aislado, cristalizado y cianurado a temperatura ambiente en
10 el seno de alcohol del 85-95% durante un tiempo de 48 horas,
obteniendo 4-(2'-tienilcarbonil) fenilacetnitrilo.

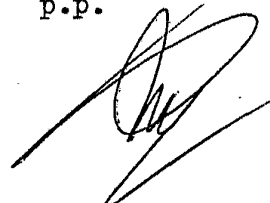
 2ª.-"PERFECCIONAMIENTOS EN EL PROCEDIMIENTO DE OBTEN-
CIÓN DE ACIDOS ARIL ALCANOICOS" según reivindicación anterior,
caracterizado esencialmente porque el 4- (2'-tienilcarbonil)
15 fenilacetnitrilo es tratado con carbonato de dietilo en pre-
sencia de atóxido sódico, obteniéndose la sal sódica del α -
ciano, 4-(2'- tienilcarbonil) fenilacetato de etilo, que es
sometido a la acción de metilación mediante un agente conven-
cional dando el α -metil, α -ciano, 4- (2'tienilcarbonil) -
20 fenilacetato de etilo.

 3ª.-"PERFECCIONAMIENTOS EN EL PROCEDIMIENTO DE OBTEN-
CIÓN DE ACIDOS ARIL ALCANOICOS", según reivindicaciones ante-
riores, caracterizado esencialmente porque el α -metil, α -cia-
no, 4-(2'-tienilcarbonil) fenilacetato de etilo se somete a
25 hidrolisis acida para dar finalmente el ácido α -metil, 4-(2'
-tienilcarbonil)fenilacético.

 4ª.-Se reivindica por último como objeto sobre el que
ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "PER-
FECCIONAMIENTOS EN EL PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE ACIDOS
ARIL ALCANOICOS".

1 Todo tal y como queda reivindicado en la presente
memoria descriptiva que consta de trece páginas mecanografía-
das.

5 Madrid, 10 de Junio de 1977
BERNARDO UNGRIA
P.P.



10

15

20

25

30

10