



ESPAÑA

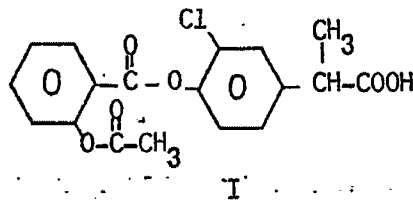
17 ABR. 1978
CONCEDIDA

PATENTE DE INVENCION

10 ES	11 NÚMERO	12 A1
	461658	
	23 FECHA DE PRESENTACION	

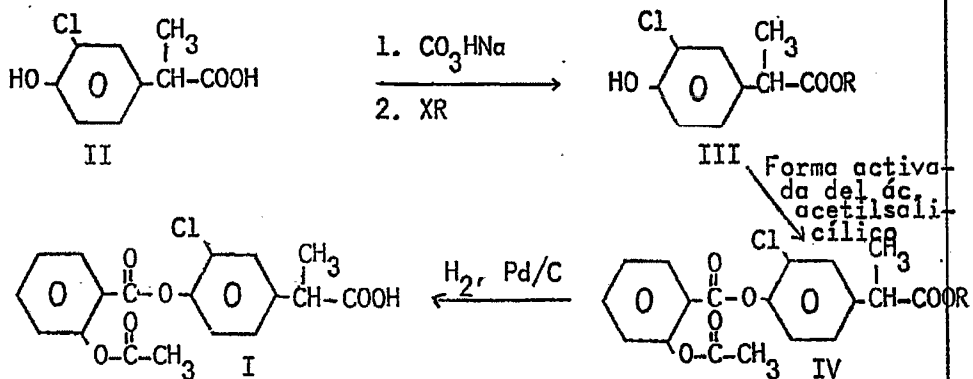
20 PRIORIDADES		
21 NÚMERO	22 FECHA	23 PAIS
27 FECHA DE PUBLICIDAD	28 CLASIFICACION INTERNACIONAL	29 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C/A61K	
24 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN NUEVO DERIVADO DEL ACIDO 2-FENIL-PROPIONICO"		
25 SOLICITANTE (S)		
FERRER INTERNACIONAL, S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Gran Vía Carlos III, 94 - BARCELONA		
26 INVENTOR (ES)		
D. Carlos Ferrer Salat Dr. Juan Colomé Riera		
27 TITULAR (ES)		
28 REPRESENTANTE		
D. PASCUAL CIVANTO GANTO		

La presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de un nuevo derivado del ácido 2-fenil-propiónico, de fórmula I:



y sus sales de adición no tóxicas.

El compuesto de la presente invención se obtiene a partir del ácido α -(3-cloro-4-hidroxifenil)-propiónico (II), según el siguiente esquema:



preparándose el ácido de partida (II) según procedimiento reivindicado en nuestra Patente de Invención nº 447.989.

Según se muestra en este esquema, el hidroxilo fenólico de II no es acilado directamente, sino que es necesario proteger primero su resto ácido carboxílico por esterificación. Entre los posibles ésteres del ácido II se han elegido los ésteres derivados de metano sustituido, tales como $\text{R} = \text{CH}_2\text{-Ph}$, $\text{CH}(\text{Ph})_2$, $\text{CH}_2\text{-C(=O)-Ph}$ y $\text{CH}_2\text{-N}$, así como sus derivados sencillos por sustitución en los anillos bencénicos, siendo las sustituciones más frecuentes la

20

25

4-NO₂ y la 3,5-di NO₂.

Dichos ésteres se obtienen por tratamiento de las sales alcalinas o alcalinotérreas de II con los haluros de fórmula XR, donde X puede ser cloro o bromo y R tiene el significado anteriormente expresado, en un medio polar tal como el constituido por N,N-dimetilformamida, recuperándose el éster III por adición de agua, extracción con un disolvente aromático tal como el benceno, lavado con solución acuosa alcalina y después con agua hasta neutralidad, secado y evaporación del disolvente. La ventaja más interesante de estos ésteres es su gran facilidad de conversión en su ácido correspondiente por hidrogenación en condiciones suaves, normalmente a presión atmosférica y temperatura ambiente.

Una vez preparado el éster III, éste es tratado con una forma activada del ácido acetilsalicílico, tal como su anhídrido simétrico, cloruro o bromuro en un medio disolvente de naturaleza básica preferentemente piridina, recuperándose el intermedio IV por adición de agua, alcalinización, extracción con un disolvente halogenado tal como el cloruro de metileno, lavado de los extractos con agua, después con una solución acuosa ácida y de nuevo con agua hasta neutralidad, secado y evaporación del disolvente.

El éster IV es hidrogenado a presión atmosférica y temperatura ambiente en solución de un disolvente inerte y polar, como por ejemplo el acetato de etilo y en presencia de un catalizador tal como el carbón paladiado, recuperándose el producto I por filtrado del catalizador y evaporación del disolvente.

La nueva sustancia, el ácido α -{3-cloro-4[0-(2'-acetilhidroxibenzoil)hidroxi]fenil}-propiónico (I) presenta propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. Su DL₀ en ratón por vía oral es superior a 1 g/kg. Puede administrarse mezclado con los excipientes adecuados, por vía oral en forma de comprimidos, cápsulas, jarabe, solución, etc., y por vía rectal, a dosis diarias comprendidas entre 50 y 2000 mg.

A título ilustrativo no limitativo dentro de la esencia de la invención, se describen algunos ejemplos referidos a los posibles caminos para la obtención del compuesto I, según las líneas del procedimiento preconizado, industrializable empleando cantidades mayores a las expuestas.

EJEMPLO 1. - α -(3-cloro-4-hidroxifenil)propionato de bencilo

(III, R = CH₂Ph)

A una disolución de 8,4 g de bicarbonato sódico en 100 ml de agua se añaden 20,0 g de ácido α -(3-cloro-4-hidroxifenil)propiónico (II) disueltos en 50 ml de etanol y se refluxe la mezcla durante una hora. Se evaporan los disolventes a presión reducida y el residuo sólido obtenido se lava con benceno y se seca a 60°C/20 mmHg durante 24 horas. Se obtienen 22,0 g de α -(3-cloro-4-hidroxifenil)propionato sódico (II, sal sódica).

Esta sal se disuelve en 200 ml de N,N-dimetilformamida, se añaden 19,0 g de cloruro de bencilo recientemente destilado y se calienta a continuación a 60-70°C durante 7 horas. Se abandona una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte

sobre 500 ml de agua y se extrae el líquido inmiscible con benceno (2 veces); los extractos bencénicos se lavan con solución saturada de bicarbonato sódico, agua hasta neutralidad y se secan. Se evapora en vacío el benceno y el residuo viscoso de color pardo obtenido se destila, recogién dose la fracción 145-155°C/0,02 mmHg cuyo peso es 23,5 g y que corresponde al α -(3-cloro-4-hidroxifenil)propionato de bencilo (III, R = CH₂Ph). Presenta $n_D^{20} = 1,5738$, IR (BrK) = 3240 cm⁻¹ (OH) y 1730 cm⁻¹ (CO de éster) y es cromatográficamente puro. Análisis elemental: Cl calculado = 12,19, encontrado = 12,1.

EJEMPLO 2. - α -{3-cloro-4-[O-(2'-acetilhidroxibenzoil)hidroxi]fenil} propionato de bencilo (IV, R = CH₂Ph)

A una disolución de 8,72 g de α -(3-cloro-4-hidroxifenil) propionato de bencilo (III, R = CH₂Ph) en 25 ml de piridina anhidra enfriada con baño de agua-hielo se añaden lentamente 6,55 g de cloruro de acetilsaliciloilo a velocidad tal que la temperatura de la mezcla no sobrepase los 30°C. Terminada la adición se mantiene 1 hora más con baño de agua-hielo y durante 4 horas a 25°C. Se vierte con agitación sobre 100 ml de agua, se alcaliniza con disolución de hidróxido sódico 1N y se extrae por 2 veces con cloruro de metileno; los extractos orgánicos se lavan con agua, ácido clorhídrico 3N y de nuevo con agua y se secan. Se evapora en vacío el disolvente y el residuo (resinoso) pesa 13,0 g que corresponde al α -{3-cloro-4-[O-(2'-acetilhidroxibenzoil)hidroxi]fenil} propionato de bencilo (IV, R = CH₂Ph). Presenta $n_D^{20} = 1,5710$,

IR (BrK) = 1750 cm^{-1} (dos grupos CO éster) y es cromatográficamente puro. Análisis elemental: Cl calculado = 7,82, encontrado = 7,92.

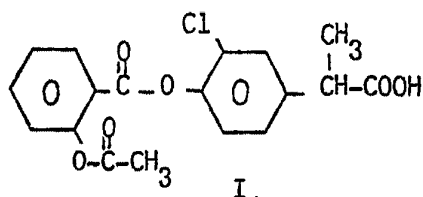
EJEMPLO 3.- Acido α -{3-cloro-4-[0-(2'-acetilhidroxibenzoil)hidroxi]fenil} propiónico (I)

4,0 g de α -{3-cloro-4-[0-(2'-acetilhidroxibenzoil)hidroxi]fenil} propionato de bencilo (IV, R = CH_2Ph) disueltos en 100 ml de acetato de etilo se hidrogenan a presión atmosférica y temperatura ambiente en presencia de 0,4 g de Pd/C al 10%. La operación se continua hasta que se ha consumido el volumen teórico de hidrógeno. Se filtra el catalizador y el disolvente se evapora en vacío, obteniéndose 2,8 g de residuo gomoso que corresponde al ácido α -{3-cloro-4-[0-(2'-acetilhidroxibenzoil)hidroxi]fenil} propiónico (I). Presenta IR (BrK) = 1750 cm^{-1} (CO éster) y 1715 cm^{-1} (CO ácido). Es cromatográficamente puro.

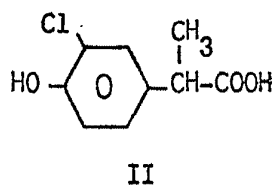
Descrita la esencialidad de la invención de modo suficiente como para poder ser llevada a la práctica por técnico en la materia, se recaba hacer extensivo el privilegio que se solicita a las variaciones de detalle que no alteren a la esencia de la invención resumida en sus detalles de novedad en las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

REIVINDICACIONES

1ª) - Procedimiento de obtención de un nuevo derivado del -
ácido 2-fenil-propiónico de fórmula I:

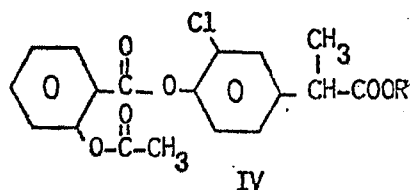


y sus sales de adición no tóxicas, caracterizado por la acilación
del ácido de fórmula II:



con una forma activada del ácido salicílico, previa protección
del grupo ácido carboxílico por esterificación, y fragmentación
final del resto éster por hidrogenación.

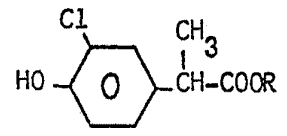
15 2ª) - Procedimiento de obtención de un nuevo derivado del -
ácido 2-fenil-propiónico según la Reivindicación 1ª, caracteriza-
do por obtener dicho compuesto por hidrogenación de un éster de
fórmula general IV:



25 donde R significa CH_2Ph , $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4^{\text{Ph}}$, CH_2COPh y $\text{CH}_2\text{-}$ así como sus
derivados sencillos por sustitución en los anillos bencénicos, -
siendo las sustituciones más frecuentes la 4- NO_2 y la 3,5-di NO_2 ,
a presión atmosférica y temperatura ambiente en un disolvente -

inerte y polar como por ejemplo el acetato de etilo y en presencia de un catalizador tal como el carbón paladiado, recuperándose el producto I por filtrado del catalizador y evaporación del disolvente.

5 3ª) - Procedimiento de obtención de un nuevo derivado del ácido 2-fenil-propiónico, según la Reivindicación 2ª, caracterizado por obtener los ésteres de fórmula IV por acilación de los ésteres de fórmula general III:



III

15 donde R tiene igual significado que en IV, con una forma activa del ácido acetilsalicílico, tal como su anhídrido simétrico, cloruro o bromuro en un medio disolvente de naturaleza básica - preferentemente piridina, recuperándose el intermedio IV por adición de agua, alcalinización, extracción con un disolvente halogenado tal como el cloruro de metileno, lavado de los extractos con agua, después con una solución acuosa ácida y de nuevo con agua hasta neutralidad, secado y evaporación del disolvente.

20 4ª) - Procedimiento de obtención de un nuevo derivado del ácido 2-fenil-propiónico según la Reivindicación 3ª, caracterizado por obtener los ésteres de fórmula III por tratamiento de las sales alcalinas o alcalinotérreas del ácido de fórmula II con los haluros de fórmula XR, donde X puede ser cloro o bromo y R tiene el significado anteriormente expresado, en un medio polar tal co-

25

mo el constituido por N,N-dimetilformamida, recuperándose el éster III por adición de agua, extracción con un disolvente aromático tal como el benceno, lavado con solución acuosa alcalina y después con agua hasta neutralidad, secado y evaporación del disolvente.

5

5a) - Procedimiento de obtención de un nuevo derivado del ácido 2-fenil-propiónico según la Reivindicación 4a, caracterizado por obtener las sales alcalinas o alcalinotérreas del ácido de fórmula II por tratamiento de dicho ácido con bases tales como hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos en un medio polar, preferentemente el constituido por una mezcla de agua y un alcohol de bajo peso molecular tal como el etanol, recuperándose las mencionadas sales por evaporación del disolvente.

10

15

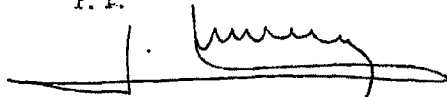
6a) - PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN NUEVO DERIVADO DEL ACIDO 2-FENIL-PROPIONICO.

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

20

Barcelona para Madrid, 1 AGO. 1917
pa.

PASCUAL CIVANTO
P. P.



Firmado: Jaime Juncosa Miró

25

