

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



19	ES	11	462860	10	A 1
		21			
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			3.10.77		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		729.329	4.10.76		EE.UU.

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07C		

54	TITULO DE LA INVENCION
	"METODO PARA PREPARAR ACIDO 2,3-DICLORO-4-HIDROXIBENZOICO"

71	SOLICITANTE (S)
	SMITHKLINE CORPORATION (BERKOFF-WEBB)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
1500 Spring Garden Street, Filadelfia, Pensilvania 19101, Estados Unidos de América

72	INVENTOR (ES)
	Charles Edward Berkoff y Robert Lee Webb

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 66.845)

1 Este invento comprende un nuevo camino sintéti-
co y un nuevo compuesto intermedio para preparar el diu-
rético, ticrinafeno (ácido tienílico). Los métodos des-
critos para preparar ticrinafeno contienen como una eta-
5 pa en la serie de reacción, una acilación de Friedel-Crafts
de 2,3-dicloroanisol con cloruro de tienoilo o de tiofeno
con cloruro de 4-metoxi-2,3-diclorobenzoilo [véase Eur. J.
Med. Chem. Chimica Therapeutica, 9 (6), 625-633 (1974) o,
en parte, la patente de EE.UU. 3.758.506].

10 El presente invento emplea materiales de parti-
da relativamente baratos que implican nuevas reacciones
químicas y un nuevo compuesto intermedio versátil.

La primera etapa de este invento comprende la
reacción de 2,3-diclorofenol con tetracloruro de carbono
15 en las condiciones de Reimer-Tiemann. Los inventores en-
tienden que esta reacción no está descrita en la técnica
anterior. La técnica enseña que los diclorofenoles isó-
meros reaccionan muy escasamente con tetracloruro de car-
bono en la reacción de Reimer-Tiemann si es que reaccio-
20 nan. Por ejemplo 2,6 o 2,4-diclorofenoles dan menos del
5% del rendimiento de los ácidos carboxílicos. Véase
Suzuki, H. y otros, Chem. Abst. 76, 126-537 t. La razón
dada por Suzuki para dichos bajos rendimientos era que
25 los "compuestos de policloro" tenían "baja reactividad"
en la reacción.

Ahora se ha encontrado que el 2,3-diclorofenol
da rendimientos desde aproximadamente 70% del producto
carboxilado deseado cuando reacciona con tetracloruro de
carbono en las condiciones de Reimer-Tiemann. Este ren-
30 dimiento inesperado del ácido 2,3-dicloro-4-hidroxibenzoico

1 se obtiene haciendo reaccionar 2,3-diclorofenol con tetra-
cloruro de carbono en presencia de una fuente de cobre tal
como cobre en polvo, bronce de cobre, etc., e hidróxido
alcalino acuoso tal como hidróxido de sodio o potasio más
5 convenientemente a la temperatura de reflujo hasta que
se completa la reacción. El tiempo de la reacción varía
pero se emplea más a menudo un período de reflujo de 6-48
horas. El producto se aísla por métodos químicos norma-
les.

10 El producto resultante es el nuevo compuesto
intermedio, ácido 2,3-dicloro-4-hidroxibenzoico. Este
compuesto intermedio se convierte en su éter metílico,
que puede a su vez convertirse en ti_{crina}fenol por méto-
dos químicos de la técnica antes citada.

15 En otro aspecto de este invento se ha encon-
trado ahora que el ácido 2,3-dicloro-4-hidroxibenzoico
puede condensarse en condiciones de Friedel-Crafts con
tiofeno dando 2,3-dicloro-4-(2-tienoil)-fenol. La reac-
ción transcurre haciendo reaccionar un exceso de tiofeno
20 con el ácido hidroxibenzoico intermedio en presencia de
pentóxido de fósforo o ácido polifosfórico (pentóxido
de fósforo en ácido fosfórico), más convenientemente a
la temperatura de reflujo durante aproximadamente 1-8 ho-
ras. El disolvente puede ser cualquier disolvente iner-
25 te en el que sean solubles los reaccionantes por ejemplo
disolventes bencenoides comunes, éter o hidrocarburos
halogenados tal como benceno, tolueno, clorobenceno,
xileno, cloruro de metileno, dicloroetano, cloroformo,
tetracloruro de carbono y otros disolventes de Friedel-
30 Crafts comunes. Los rendimientos son desde aproximada-

1 mente 30% al 60%.

La ventaja de este aspecto del invento reivindi-
cado es que se emplea como material de partida tiofeno
barato en lugar del cloruro del ácido tiofeno-2-carboxíli-
5 co. También se evita la etapa de desmetilación después
de la condensación. Esta es necesaria cuando la conden-
sación transcurre sobre ácido 4-metoxi-2,3-diclorobenzoi-
co como se ha recogido en la técnica anterior.

El 2,3-dicloro-4-(2-tienoil)-fenol producido
10 igualmente se emplea luego como un producto intermedio
para producir ticrinafeno como se ha descrito en la pa-
tente de EE.UU. 3.758.506.

Los Ejemplos siguientes se designan para ilus-
trar la práctica de este invento pero no limitan el alcan-
15 ce del invento. Todas las temperaturas están en la esca-
la centígrada.

EJEMPLO 1

Acido 2,3-dicloro-4-hidroxibenzoico

Un matraz de 250 ml se cargó con 33 g (0,2 mo-
20 les) de 2,3-diclorofenol y 150 ml de sosa cáustica al
50%. Se comenzó a agitar mecánicamente y se añadieron
50 ml de agua para disolver más completamente el fenol.
Se añadió cobre en polvo (0,4 g) y se calentó la solu-
ción. Se añadieron entonces 65 g (0,4 moles) de tetra-
25 cloruro de carbono y la mezcla se llevó a reflujo duran-
te 48 horas.

Después de enfriamiento la mezcla se vertió
sobre hielo y se acidificó con ácido clorhídrico concen-
trado hasta rojo congo. La solución se enfrió brusca-
30 mente en un baño de hielo y se filtró el precipitado.

1 El sólido similar a la arcilla rojo se secó y
puso en suspensión en 200 ml de cloruro de metileno. Des
pués de calentar y agitar durante dos horas, se filtró
la suspensión. El precipitado se lavó con un poco de
5 cloruro de metileno y se recrystalizó en agua después de
tratamiento con carbón vegetal: Rendimiento 17,8 g, p. de
f. 200° (70% basado en el fenol consumido). De los lí-
quidos de lavado con cloruro de metileno, se recuperaron
13 g de fenol de partida (60% de conversión).

10 EJEMPLO 2

Acido 2,3-dicloro-4-metoxibenzoico

A 20,7 g (0,1 mol) de ácido 2,3-dicloro-4-hidro
xibenzoico se añadieron 8 g de hidróxido de sodio disuel-
to en 150 ml de agua. La solución se calentó a 60° y se
añadieron 12,6 g (0,1 mol) de sulfato de dimetilo. La
15 mezcla se calentó luego a 70°C durante dos horas, se en-
frió, se acidificó y se filtró proporcionando 16,7 g
(75%) del producto, p. de f. 224-226°.

El ácido 2,3-dicloro-4-metoxibenzoico se convir-
20 tió luego en ácido tienílico por métodos conocidos en la
técnica [por ejemplo, G. Thuillier, y otros, Eur. J. Med.
Chem. 9 625 (1974)].

EJEMPLO 3

2,3-dicloro-4-(2-tienoil)-fenol

25 A una suspensión agitada de 3 g (0,03 moles)
de tienfeno y 3 g (0,02 moles) de pentóxido de fósforo en
25 ml de benceno se añadieron 4 g (0,02 moles) de ácido
2,3-dicloro-4-hidroxibenzoico y la solución se llevó a
reflujo durante 4 horas. El benceno se evaporó y el re-
siduo se trató con agua y se filtró. El precipitado se
30

1 — recristalizó en metanol/agua proporcionando 2 g del producto, P. de F. 138-140°.

5 Este compuesto (2,3-dicloro-4-(2-tienoil)-fenol) se convierte en ácido tienflico por procedimientos típicos. [Patente de EE.UU. 3.758.506 y Eur. J. Med. Chem., 9, 625 (1974)].

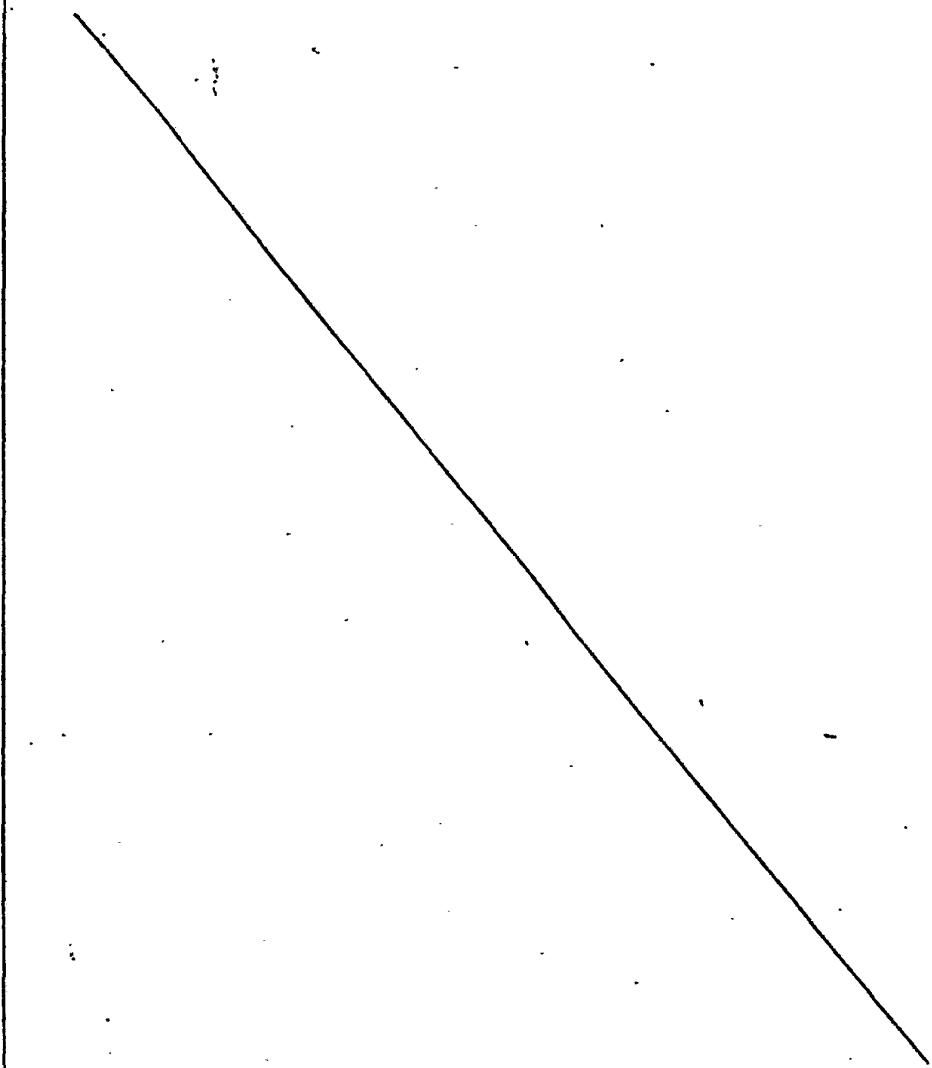
10

15

20

25

30



1

REIVINDICACIONES

5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Método para preparar ácido 2,3-dicloro-4-hidroxibenzoico que comprende hacer reaccionar 2,3-diclorofenol con un exceso de tetracloruro de carbono en presencia de un hidróxido de metal alcalino y un catalizador de cobre.

15

2ª.- Método de acuerdo con la reivindicación 1ª en el que la reacción se lleva a cabo a reflujo hasta que se completa la reacción.

20

3ª.- Método de acuerdo con la reivindicación 2ª en el que el hidróxido del metal alcalino es hidróxido de sodio o potasio acuoso.

25

4ª.- Método de acuerdo con las reivindicaciones 1ª-3ª, en el que el ácido 2,3-dicloro-4-hidroxibenzoico se hace reaccionar además con un exceso de tiofeno en las condiciones de Friedel-Crafts formando 2,3-dicloro-4-(2-tienoil)-fenol.

5ª.- Método de acuerdo con la reivindicación 4ª, en el que el agente de condensación es ácido polifosfórico.

30

6ª.- Método para preparar ácido 2,3-dicloro-4-hidroxibenzoico.

6

1

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

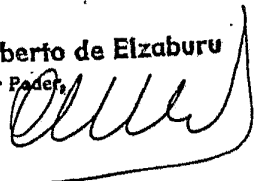
Esta Memoria consta de siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 03.OCT.1977

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder,



10

15

20

25

30

