

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

CONCEDIDA

464352

11	NUMERO	AI
21	FECHA DE PRESENTACION	
22		22 NOV. 1977

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	CI-1695		23 Noviembre 1976		Hungria

4	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA CUAL ES DIVISIONARIA
			G02C AGIK		---

70	TITULO DE LA INVENCION
	"Procedimiento para la preparaci3n de 6cidos fenilalquilcarboxilicos"

71	SOLICITANTE (SI)
	CHINOLIN GY3GYSZER 3S VEGY3SZETI TERM3KEK GY6RA RP.

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	1-5, T3-utca, Budapest IV, Hungria

72	INVENTOR (ES)
	Rudolf Szabeni, Dezs3 Korbonits, Endre P6losi, Csaba G3nczi, Gergely H3ja, Erzs3bet Moln6r n3e Bak3, P6l Kiss e Ida Kanzel

73	TITULAR (SI)

74	REPRESENTANTE
	M. Curell Su3ol

20 900-77 KY/Bu  
EX-HU

UNE A-4 MOD. 3106

5 JUL 1978

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripci3n y seg3n el contenido de la Memoria adjunta.

UTILICISE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

BAD ORIGINAL

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

por VEINTE años

5. solicitada en España a favor de CHINOIN GYÓGYSZER ÉS  
VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA RT., de nacionalidad húngara, domi-  
ciliada en 1-5, Tó-utca, Budapest IV, Hungría, por "Procedi-  
miento para la preparación de ácidos fenilalquilcarboxílicos",  
con prioridad de la solicitud húngara CI-1695 de fecha 23 No-  
viembre 1976. - - - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

10. La presente invención se refiere a un nuevo proce-  
dimiento para la preparación de ácidos fenilalquilcarboxíli-  
cos sustituidos. Estos compuestos son útiles en terapia co-  
mo agentes antiinflamatorios. - - - - -

15. La preparación de los compuestos representativos  
de aquéllos a los que se refiere la invención se ha revelado  
en la memoria de la patente US 3.600.437, la memoria de la  
patente alemana 1.941.625, las memorias de las patentes bel-  
gas 737.417 y 621.225, las memorias de las patentes británi-  
cas 971.700 y 1.132.318, las memorias de las patentes fran-

cesas 1.549,728 y 1.545.270 y las solicitudes de patente hún-  
gara RO-637, JA-691 y CI-1595. - - - - -

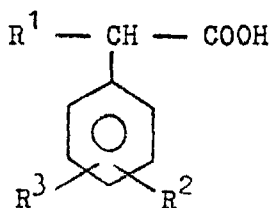
5. Todos los procedimientos mencionados anteriormente  
tienen en común que durante la preparación del ácido fenilal-  
quilcarboxílico y del fenilalquilcianuro, respectivamente, del  
que puede formarse el ácido por hidrólisis, la etapa crítica  
es la formación del enlace entre el átomo de carbono del gru-  
po ácido carboxílico y el grupo alquilo. Estos métodos de  
10. síntesis pueden realizarse con un mal rendimiento o, por el  
contrario, el producto deseado puede obtenerse por técnicas  
complicadas a través de productos intermedios que son difi-  
ciles de purificar. - - - - -

15. Estas desventajas pueden eliminarse por medio de  
un método de síntesis que no implique el problema de enlace  
del átomo de carbono al ácido carboxílico. - - - - -

20. Este problema se resuelve por medio del procedimien-  
to revelado en la solicitud de patente húngara CI-1595, se-  
gún el cual se utilizan acetilenos como materiales de parti-  
da, los cuales se convierten en ésteres en presencia de al-  
cohol con nitrato de talio (II) bajo isomerización y, si se  
desea, el grupo alcóxicarbonilo se convierte en un grupo car-  
boxílico por hidrólisis. - - - - -

La invención se refiere a un procedimiento para la  
preparación de ácidos fenilalquilcarboxílicos de la fórmula

general I -----



I

en la que -----

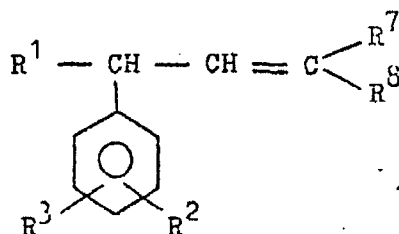
R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo con C<sub>1-4</sub> o aralquilo con C<sub>7-10</sub>, --

R<sup>2</sup> es hidrógeno o halógeno, -----

9. R<sup>3</sup> es alquilo con C<sub>1-6</sub>, aralquilo con C<sub>7-10</sub>, fenilo, fenoxi o -NH-R<sup>4</sup> -en la que R<sup>4</sup> es un grupo fenilo substituido con R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, siendo R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> hidrógeno o halógeno, y -----

10. R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> pueden formar con el grupo fenilo un anillo aromático condensado de seis miembros que puede estar opcionalmente substituido con un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>, -----

caracterizado porque comprende oxidar un derivado alqueno de la fórmula general II -----



II

en la que - - - - -

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5$  y  $R^6$  son como se ha definido anteriormente

$R^7$  y  $R^8$  son hidrógeno o un grupo alquilo con  $C_{1-4}$ , cicloalquilo con  $C_{5-6}$  o fenilo, o - - - - -

9.  $R^7$  y  $R^8$  forman un anillo de cinco o seis miembros. - - - - -

Los sustituyentes según la presente invención, mencionados a continuación, son siempre como se ha definido anteriormente. - - - - -

10. Los productos se producen según la invención por escisión oxidativa del doble enlace carbono-carbono. El procedimiento puede realizarse a gran escala y el rendimiento es muy bueno. - - - - -

11. Según la invención se oxidan olefinas de la fórmula general II por medio de agentes químicos oxidantes, preferentemente por medio de ácido crómico o permanganato potásico, y se convierten en ozonuro y el ozonuro se descompone por métodos conocidos en sí. - - - - -

12. Según otro aspecto de la invención, la oxidación puede realizarse en ácido acético con permanganato potásico a una temperatura de 0 a 5°C, preferentemente a 3°C, o en presencia de bicarbonato sódico en un disolvente orgánico, preferentemente en acetona a 0-50°C, preferentemente a 7°C. La

oxidación con permanganato potásico puede también realizarse en benceno si se utiliza como agente complejante dicitclohexil-18-corona-6. La oxidación puede realizarse en un medio homogéneo a 0-70°C, preferentemente a 25°C, en el cual caso se acaba en algunos minutos. - - - - -

Otro aspecto preferido de la oxidación es el empleo de un agente oxidante que contiene 97,5% de peryodato sódico y 2,5% de permanganato potásico. Como disolvente puede emplearse preferentemente butanol terciario. La oxidación está acabada a las 6 horas con un rendimiento excelente, casi cuantitativo. - - - - -

Según otra realización de la presente invención, el derivado de alqueno de la fórmula general II se oxida con trióxido de cromo. - - - - -

La oxidación está acabada en ácido acético a una temperatura de 0-100°C, preferentemente a 70°C, al cabo de 1 hora. - - - - -

Los derivados alqueno de la fórmula general II pueden convertirse preferentemente por saturación del doble enlace con ozono y por descomposición del ozonuro obtenido. Por medio de la disolución de la olefina en cloroformo, cloruro de metileno, ácido acético o acetato de etilo, se introduce oxígeno saturado con ozono a una temperatura de -50°C a -80°C, preferentemente a -78°C. A fin de evitar la polime-

5. rización se utiliza un medio hidrolizante ácido que contiene  
peróxido de hidrógeno. La mezcla ácida de reacción se extrae  
con un disolvente orgánico y, después de eliminar la capa or-  
gánica, pueden separarse los ácidos carboxílicos de la fór-  
mula general I, en la que los sustituyentes son como se han  
definido anteriormente o, si se desea, pueden formarse sales  
metálicas o sales de adición de ácido por reacción con bases  
tales como hidróxidos de metal alcalino, hidróxidos de metal  
alcalinotérreo o bases orgánicas que contienen nitrógeno en  
10. un medio acuoso o de disolvente, por medio de las técnicas  
conocidas de formación de sales por cristalización o por eva-  
poración del disolvente. - - - - -

Los derivados alqueno utilizados como materiales  
de partida pueden prepararse convenientemente por medio de  
la reacción de Wittig o por deshidratación de los alcoholes  
terciarios apropiados. - - - - -

La invención se ilustra adicionalmente por medio  
de los siguientes Ejemplos no limitativos. - - - - -

### Ejemplos

#### Ejemplo 1.

Se disuelven 188,23 g (0,5 mol) de 1,1-difenil-3-(3-fenoxifenil)-buteno-1 en 200 ml de cloruro de metileno. La mezcla se enfría a -78°C y se introduce oxígeno ozonado en la mezcla durante 12 horas. Acabada la introducción, se

elimina el disolvente y el residuo se disuelve en 100 ml de ácido acético. La disolución obtenida se gotea en la mezcla de 114 g de peróxido de hidrógeno al 30%, 5 ml de ácido sulfúrico y 200 ml de agua bajo refrigeración. Acabado el goteo, la disolución se calienta adicionalmente hasta la ebullición durante 2 horas, se enfría y se extrae con 3 x 500 ml de éter. Las capas etéricas se lavan con hidróxido sódico y la disolución acuosa se acidula, a lo que sigue extracción con 3 x 500 ml de éter. El extracto se evapora después de secar y el residuo se separa por destilación. El producto obtenido es ácido 2-(3-fenoxifenil)-propiónico. - - - - -

F.e.: 190-192°C (0,4 mmHg).

$$n_D^{25} = 1,575$$

Ejemplo 2.

Según la relación molar y los reaccionantes del Ejemplo 1, a partir de 126,17 g (0,5 mol) de 1,1-dimetil-3-(3-fenoxifenil)-buteno-1 se obtiene ácido 2-(3-fenoxifenil)-propiónico. - - - - -

Ejemplo 3.

A partir de 146,2 g (0,5 mol) de 2-(3-fenoxifenil)-1-ciclohexilidenpropano se obtiene ácido 2-(3-fenoxifenil)-propiónico según el Ejemplo 1. - - - - -

Ejemplo 4.

Se emplean, según el Ejemplo 1, 150,69 g (0,5 mol) de 1-fenil-3-(3-fenoxifenil)-buteno-1 y se obtiene así ácido 2-(3-fenoxifenil)-propiónico. - - - - -

Ejemplo 5.

Se disuelven 46,33 g (0,125 mol) de 1,1-difenil-3-(3-fenoxifenil)-buteno-1 en 500 ml de ácido acético. Se go-  
tean en la disolución, a 70°C, 27 g de CrO<sub>3</sub> en 30 ml de  
agua. Después de calentar durante 1 hora, se elimina el áci-  
do acético y el residuo se trata con 500 ml de ácido sulfú-  
rico. - - - - -

La disolución ácida se trabaja adicionalmente se-  
gún el Ejemplo 1. Se obtiene ácido 2-(3-fenoxifenil)-propió-  
nico de un punto de ebullición de 190-192°C (0,4 mmHg). - -

Ejemplo 6.

Se emplean 31,54 g (0,125 mol) de 1,1-dimetil-3-(3-fenoxifenil)-buteno-1 y, según el Ejemplo 5, se obtiene ácido 2-(3-fenoxifenil)-propiónico. - - - - -

Ejemplo 7.

Se utilizan, según el Ejemplo 5, 36,55 g (0,125 mol) de 2-(3-fenoxifenil)-1-ciclohexilidenpropano y se ob-  
tiene ácido 2-(3-fenoxifenil)-propiónico. - - - - -

Ejemplo 8.

Se utilizan 37,67 g (0,125 mol) de 1-fenil-3-(3-fenoxifenil)-buteno-1, como material de partida, según el Ejemplo 5, y se obtiene ácido 2-(3-fenoxifenil)-propiónico.

Ejemplo 9.

Se agita una mezcla de 3,76 g (0,01 mol) de 1,1-difenil-3-(3-fenoxifenil)-buteno-1. de 100 g de hielo-agua y de 420 g de ácido acético, y se le añaden 4,74 g (0,03 mol) de permanganato potásico a un caudal tal que la temperatura no exceda de 3°C. La mezcla se filtra, se alcaliniza, se filtra y se concentra. Después de acidular y de trabajar la mezcla según el Ejemplo 1 se obtiene ácido 2-(3-fenoxifenil)-propiónico de un punto de ebullición de 190-192°C (0,4 mmHg).

Ejemplo 10.

Se utilizan 2,52 g (0,01 mol) de 1,1-dimetil-3-(3-fenoxifenil)-buteno-1 según el Ejemplo 9 y se obtiene ácido 2-(3-fenoxifenil)-propiónico. - - - - -

Ejemplo 11.

Se utilizan, como material de partida, 2,92 g (0,01 mol) de 2-(3-fenoxifenil)-1-ciclohexilidenpropano y se obtiene así, según el Ejemplo 9, ácido 2-(3-fenoxifenil)-propiónico. - - - - -

Ejemplo 12.

Según el Ejemplo 9 se utilizan 3,01 g (0,01 mol) de 1-fenil-3-(3-fenoxifenil)-buteno-1 como material de partida y se obtiene así ácido 2-(3-fenoxifenil)-propiónico. -

9. Ejemplo 13.

Se disuelven 47,30 g de 1,1-difenil-3-(2-fluo-4-bifenilil)-buteno-1 en 500 ml de ácido acético y se gotean 27 g de CrO<sub>3</sub> en 30 ml de agua, a 70°C. La disolución se calienta durante 1 hora. El ácido acético se elimina y se acidula el residuo. La disolución ácida se extrae con cloroformo. La disolución en cloroformo se seca y se evapora. Se obtiene ácido 2-(2-fluo-4-bifenilil)-propiónico, punto de fusión: 110-111°C. - - - - -

Ejemplo 14.

13. A una mezcla de 3,64 g (0,01 mol) de 1,1-difenil-3-(6-metoxi-2-naftil)-buteno-1, de 100 g de hielo-agua y de 400 ml de ácido acético se le añaden, bajo agitación a 0-3°C, 4,74 g (0,03 mol) de permanganato potásico. La mezcla se filtra, se alcaliniza, se filtra y se concentra. La disolución se acidula y se extrae con cloroformo. La disolución en cloroformo se seca y se evapora. Se obtiene ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)-propiónico de un punto de fusión de 153-155°C y el sólido se recristaliza a partir de una mezcla de acetona y hexano. - - - - -

Ejemplo 15.

A una mezcla de 3,4 g (0,01 mol) de 1,1-difenil-3-(4-isobutilfenil)-buteno-1, 100 g de hielo-agua y 400 ml de ácido acético se le añaden 4,74 g (0,03 mol) de permanganato potásico bajo agitación a 0-3°C. La mezcla se trabaja según el Ejemplo 14 y se obtiene así un producto de un punto de fusión de 75-76°C, el ácido 2-(4-isobutilfenil)-propiónico, que puede recristalizarse a partir de éter de petróleo. - -

Ejemplo 16.

10. A una mezcla de 4,72 g de 1,1-difenil-3- $\sqrt{2}$ -(2,6-diclorofenil)-amino-7-fenilpropeno-1, 100 g de hielo-agua y 400 ml de ácido acético se le añaden 4,74 g de permanganato potásico a 0-3°C, bajo agitación. La mezcla se trabaja según el Ejemplo 14 y se obtiene así ácido 2-(2,6-diclorofenil)-amino-7-fenilacético. - - - - -

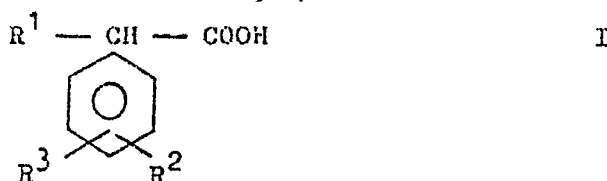
P.f.: 156-158°C.

A los efectos consiguientes se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las reivindicaciones que siguen. - - - - -



REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la preparación de ácidos fenilalquilcarboxílicos, de la fórmula general I - - - - -



en la que - - - - -

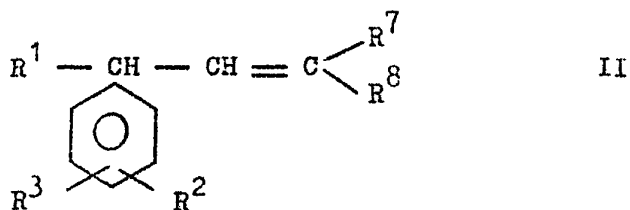
R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo con C<sub>1-4</sub> o aralquilo con C<sub>7-10</sub>, -

R<sup>2</sup> es hidrógeno o halógeno, - - - - -

R<sup>3</sup> es alquilo con C<sub>1-6</sub>, aralquilo con C<sub>7-10</sub>, fenilo, fenoxi o -NH-R<sup>4</sup> -en la que R<sup>4</sup> es un grupo fenilo substituido con R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, siendo R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> hidrógeno o halógeno, y - - - - -

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> pueden formar con el grupo fenilo un anillo aromático condensado de seis miembros que puede estar opcionalmente substituido con un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>, - - - - -

caracterizado porque comprende oxidar un derivado alqueno de la fórmula general II - - - - -



Ag

en la que - - - - -

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son como se ha definido anteriormente

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son hidrógeno o un grupo alquilo con C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo con C<sub>5-6</sub> o fenilo, o - - - - -

4. R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> forman un anillo de cinco o seis miembros. - - - - -

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende realizar la oxidación por medio de permanganato potásico. - - - - -

3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque comprende realizar la oxidación a 0-5°C, preferentemente a 3°C, en presencia de ácido acético acuoso. -

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende realizar la oxidación por medio de trióxido de cromo. - - - - -

5.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque comprende realizar la oxidación a 0-100°C, preferentemente 70°C, en presencia de ácido acético acuoso.-

6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende realizar la oxidación con oxígeno saturado de ozono, preferentemente a de -50 a -80°C. - - - - -

7.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado

ps

terizado porque comprende utilizar un disolvente orgánico, preferentemente cloroformo, cloruro de metileno, ácido acético o acetato de etilo. - - - - -

8.- Procedimiento según las reivindicaciones 6 y 7, caracterizado porque comprende descomponer el ozonuro intermedio en presencia de peróxido de hidrógeno. - - - - -

9.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS FENILALQUILCARBOXILICOS". - - - - -

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.

MADRID 22 NOV. 1977

P. A. M. CURELL SUÑOL

