

20 JUL. 1978

ES

466404

A1



ESPAÑA

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

11 21	NÚMERO
23	FECHA DE PRESENTACION
	27 ENE. 1978

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NÚMERO	32 FECHA	33 PAIS
------------------------------	----------	---------

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D, A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION "Procedimiento para la obtención de un nuevo derivado furan-cetonico".

71 SOLICITANTE (S) SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ESPECIALIDADES FARMACO-TERAPEUTICAS, S.A.
--

DOMICILIO DEL SOLICITANTE BARCELONA, San Antonio M ^a Claret, 173
--

72 INVENTOR (ES) D. Romeo Andreoli Robatti D. Xavier Cirera Dotti

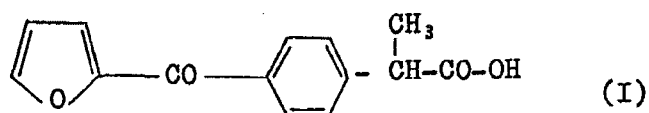
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE D. Pedro Sagrañes Moliné, Ag. Of. de la Prop. Ind. BARCELONA, C/. Provenza, 304
--

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente Patente de Invención se refiere a un procedimiento para la obtención de un producto farmacéutico, con actividad analgésica antiinflamatoria o antipirética y de utilidad en el tratamiento de enfermedades reumáticas.

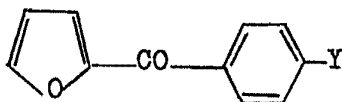
Según el procedimiento a que se refiere la presente Patente de Invención, se obtiene un producto farmacéutico consistente en un derivado del ácido 4-(furan-2-carbonil)-fenilacético y sus sales con utilidad terapéutica con la siguiente fórmula estructural:



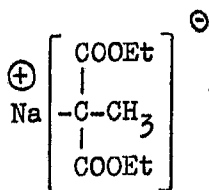
correspondiente al ácido α -metil-4-(furan-2-carbonil)-fenil-acético, preferiblemente, como su sal con un metal alcalino o alcalinotérreo.

El procedimiento a que se refiere la presente Patente de Invención, para la obtención de los compuestos de fórmula general I, incluye las siguientes etapas:

- 5 a) Reacción de una 4-halofenil-furan-2-cetona de fórmula:



donde Y es un átomo de halógeno, con el derivado sódico del éster dietílico del ácido metilmalónico, de fórmula:



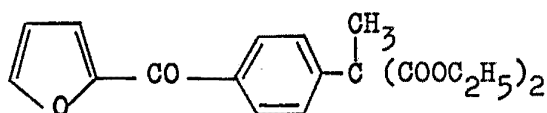
- 10 en presencia de un disolvente aprótico, para obtener el éster dietílico del correspondiente ácido malónico sustituido, que es el ácido 2-metil-2 [4-(furan-2-carbonil)-fenil] malónico.

- 15 b) Saponificación del éster dietílico obtenido según el apartado a) y separación de la sal resultante, y

c) Acidificación de la sal obtenida según el procedimiento b) para obtener el ácido requerido.

El disolvente aprótico utilizado en la etapa a) es, preferentemente, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o hexametil fosfotriamida.

El éster dietílico del ácido metilmalónico
5 formado según el apartado a) tendrá la fórmula:



Una vez descrita la esencialidad del proceso, se citan a continuación una serie de ejemplos ilustrativos, no limitativos, del procedimiento, industrializable, naturalmente, utilizando cantidades mayores a
10 las descritas en estos ejemplos.

Ejemplo 1

Sobre 200 c.c. de hexametilfosfotriamida se
adicionan: 10 g. (aprox. 0,2 moles) de una suspensión
15 de hidruro sódico en aceite, al 50% (el hidruro sódico
ha sido lavado previamente con benceno) y 34,8 g. (0,2
moles) del éster dietílico del ácido 2-metilmalónico,
el cual se añade lentamente, gota a gota. La mezcla
reaccionante se agita a temperatura ambiente durante
20 1 hora, enfriándose entonces con agua y hielo

A continuación se añade 36 g. (0,189 moles) de 4-fluoro-fenil-furan-2-cetona en varias porciones. La mezcla resultante se agita por una hora adicional a la temperatura ambiente y entonces se calienta sobre un baño de agua durante 17 horas.

Después de enfriar, se diluye la mezcla con 600 c.c. de benceno, se añade agua y se separa la capa bencénica.

Se añade una cantidad adicional de benceno a las aguas madres y la capa bencénica es de nuevo separada y añadida a la de la separación previa. Los extractos bencénicos totales se lavan entonces con agua, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se concentran bajo vacío.

Se destila el residuo y se recogen fracciones que contienen éster malónico y 4-fluorofenil-furan-2-cetona, que no han reaccionado y el éster dietílico del ácido 2-metil-2- [4-(furan-2-carbonil)-fenil] -malónico, el cual pasa a 199° 210° C a 0,2 mm de Hg. Se obtienen 36,5 g., esto es, el 56% de la cantidad teórica, del producto deseado. Incluyendo el material recuperable, pueden lograrse rendimientos de hasta el 80-85% de la cantidad teórica. El producto, controlado por cromatografía de gases, posee un grado de pureza suficientemente adecuado.

43 g. (0,125 moles) del éster dietílico del ácido 2-metil-2-[4-(furan-2-carbonil)-fenil] malónico se tratan a temperatura ambiente con 95 c.c. de una disolución al 15% de hidróxido potásico en alcohol metílico (0,250 moles). Se deja que permanezca la mezcla a la temperatura ambiente durante tres días, y entonces se vierten los productos sobre agua y hielo, extrayéndose a continuación con éter para dar el extracto etéreo. (1).

10 La disolución acuosa remanente se acidula con ácido clorhídrico y el precipitado aceitoso obtenido se extrae con éter. La disolución etérea se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo obtenido se disuelve en una disolución de bicarbonato, se extrae con éter, obteniéndose el extracto etéreo (2), y la solución acuosa se acidula con ácido clorhídrico diluido y se coloca en una nevera.

20 El producto solidifica en forma de una masa sólida compacta, que después de ser desmenuzada, es sometida a filtración por succión bajo vacío.

25 Después de secarse en estufa a 40°C, el producto se recristaliza dos veces de éter isopropílico, obteniéndose de este modo el ácido \pm α -metil-4-(furan-2-carbonil)-fenilacético puro, el cual tiene un punto de fusión de 86-88°C. Se obtiene 12 g., correspondientes al 68% de la cantidad teórica.

De los extractos etéreos (1) y (2) se recuperan 19 g. del éster dietílico del ácido 2-metil-2-[4-(furan-2-carbonil)-fenil]-malónico.

Ejemplo 2

5 El ácido $\pm \alpha$ -metil-4-(furan-2-carbonil)-fenil-acético del ejemplo 1, se neutraliza con una cantidad estequiométrica de CO_2HNa .

Se añade una disolución concentrada de Cl_2Ca sobre una solución acuosa de la sal sódica de dicho ácido.

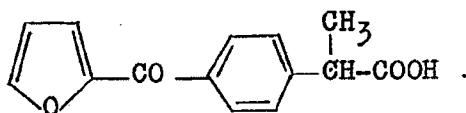
10 Un precipitado consistente en la sal cálcica se obtiene de este modo. Este precipitado se succiona bajo vacío, se lava con agua helada, se disuelve en alcohol metílico y se cristaliza de la solución alcohólica. Mediante sucesivas recristalizaciones del mismo disol-
15 vente metilalcohólico, se obtiene una sal cálcica de dicho ácido con un contenido de calcio igual al deseado (7,61% en peso) y, que al ser controlada por cromatografía de capa fina, resulta pura.

20 En la ejecución práctica del objeto de la presente Patente de Invención, podrán variar cuantos detalles no afecten a su propia esencialidad.

REIVINDICACIONES

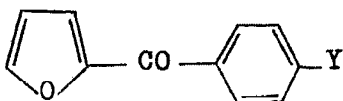
Se reivindica como objeto de la presente
Patente de Invención:

1º.- Procedimiento para la Obtención de un
5 nuevo derivado furan-cetonico, concretamente el ácido
± α -metil-4-(furan-2-carbonil) fenilacético, de fórmula
estructural:



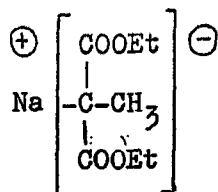
10 y sus sales con utilidad terapéutica, que incluye las
siguientes etapas:

a) Reacción de una 4-Halofenil-furan-2-cetona,
según fórmula:



be

donde Y es un átomo de halógeno, con el derivado sódico del éster dietílico del ácido metilmalónico, que tiene como fórmula:



5 en presencia de un disolvente aprótico, para obtener el éster dietílico del correspondiente ácido malónico substituido

b) Saponificación del éster dietílico obtenido según el apartado anterior y separación de la sal resultante, y
10

c) Acidificación de la sal obtenida según el apartado anterior para obtener el ácido requerido.

2º.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN NUEVO DERIVADO FURAN-CETONICO.

Consta la presente Memoria de ocho hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, 27 de enero de 1978

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ESPECIALIDADES FARMACO-TERAPEUTICAS, S.A.
p.a.

