



ESPAÑA

20 NOV. 1978

ES

NÚMERO	468924
FECHA DE PRESENTACIÓN	22 MAR. 1978

A2

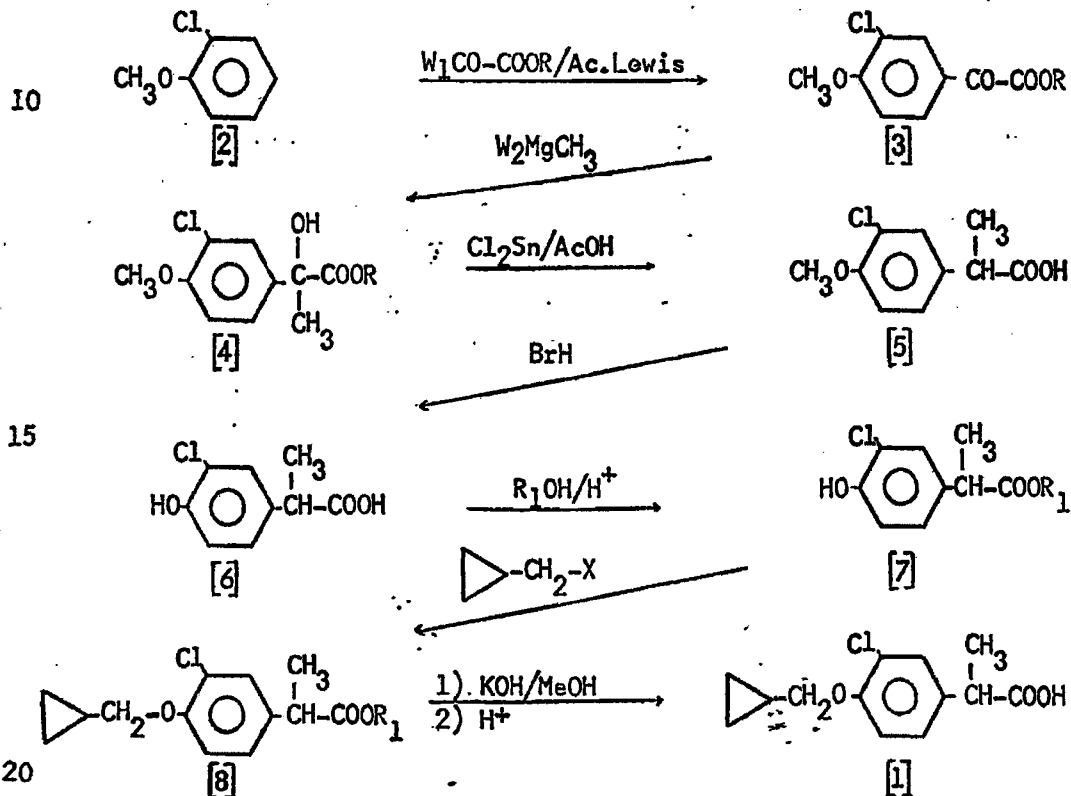
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en el presente documento y el contenido de la Memoria adjunta.

CERTIFICADO DE ADICION

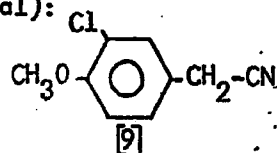
90 PRIORIDADES:		
91 NÚMERO	92 FECHA	93 PAIS
Int. Cl. <sup>3</sup> <u>C07C57/62 // A61K 31/185</u>		
97 FECHA DE PUBLICIDAD	98 CLASIFICACION INTERNACIONAL	99 PATENTE A LA CUAL SE ADICIONA
	<u>C07C // A61K</u>	
94 TITULO DE LA INVENCIÓN		
"MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE DE INVENCIÓN Nº 447.989 que se refiere a PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE UN NUEVO COMPUESTO FENOXILADO".		
71 SOLICITANTE (S)		
FERRER INTERNACIONAL, S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Gran Vía Carlos III, 94 - BARCELONA -		
72 INVENTOR (ES)		
D. Carlos Ferrer Salat Dr. Juan Colomé Riera		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. PASCUAL CIVANTO CANTO		

El objeto del presente certificado de adición se refiere a -  
 unas mejoras en el procedimiento químico industrial que se reivin-  
 dicó en la Patente de Invención Nº 447.989 por el cual se obtiene  
 el ácido  $\alpha$ -(3-cloro-4-ciclopropilmetiloxifenil) propiónico (I), -  
 indicado como [1] en la presente memoria, compuesto con propieda-  
 des antiinflamatorias, antipiréticas y analgésicas.

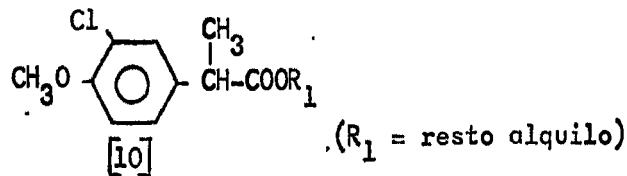
A continuación se representan esquemáticamente las nuevas -  
 reacciones que conducen al compuesto [1]:



Este procedimiento presenta notables ventajas frente al méto-  
 do descrito en la patente principal, sobretodo en lo que respec-  
 ta a seguridad industrial ya que evita el empleo de [9] (citado  
 como II en la patente original):



como producto de partida, el cual debe obtenerse a su vez por cianuración de su precursor clorado y evita también el uso del catalizador sodamida en la preparación de los ésteres alquílicos de fórmula [10] (citado como XI en la patente principal):



a partir de sus análogos desmetilados.

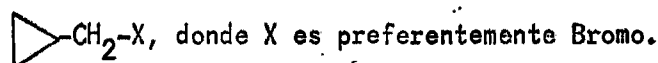
Según el precedente esquema, el o-cloroanisol [2] se trata a  
 10 baja temperatura (0°C aproximadamente) con un haluro del hemioxalato de alquilo, tal como el cloruro de hemioxalato de etilo, en presencia de un ácido de Lewis como catalizador y en un medio disolvente inerte, preferentemente un hidrocarburo halogenado, tal como el cloruro de metileno, para obtener por reacción de Friedel-Crafts el 3-cloro-4-metoxifenil-glioxilato de alquilo [3], el  
 15 cual se refluje suavemente en medio etéreo, tal como el constituido por éter dietílico con un haluro de metil-magnesio, preferentemente el yoduro, obteniéndose por reacción de Grignard el metil-(3-cloro-4-metoxifenil)glicolato de alquilo [4].

20 El producto [4] se hace reaccionar entonces con cloruro estannoso/ácido acético en medio fuertemente ácido, como por ejemplo ácido clorhídrico a una temperatura aproximadamente de 100°C, para preparar de este modo el ácido α-(3-cloro-4-metoxifenil)propiónico [5], que es desmetilado por hidrólisis ácida con una solución de ácido bromhídrico a reflujo obteniéndose el ácido α-(3-

25

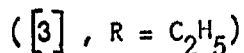
cloro-4-hidroxifenil)propiónico [6] .

El producto [6] al igual que se realizó en la patente original se refluje con un alcohol de bajo peso molecular, por ejemplo metanol, empleando como catalizador un ácido aril-sulfónico de fórmula general Ar-SO<sub>3</sub>H donde Ar es un resto bencénico pudiendo con-  
5 tener uno o más restos alquilos de bajo peso molecular, con lo que se obtiene un α-(3-cloro-4-hidroxifenil)propionato de alquilo [7], que se trata en un medio básico, tal como un carbonato alcalino o alcalinotérreo en una cetona de bajo peso molecular, preferentemente la acetona, con un α-halometilciclopropano de fórmula



De este modo se obtiene un α-(3-cloro-4-ciclopropilmetiloxifenil)propionato de alquilo [8] que una vez saponificado con un hidróxido alcalino o alcalinotérreo disuelto en un alcohol de bajo  
15 peso molecular y ulterior acidificación con un ácido mineral como el clorhídrico conduce a [1]. Como hidróxido en un alcohol de bajo peso molecular es conveniente el empleo de hidróxido potásico en metanol.

A título ilustrativo no limitativo dentro de la esencia de la  
20 invención, se describen algunos ejemplos referidos a los posibles caminos para la obtención del compuesto [1] relativos a todas las fases del proceso incluyendo las mejoras del procedimiento preconizado, industrializable naturalmente, empleando cantidades mayores a las expuestas.

EJEMPLO 1 (3-cloro-4-metoxifenilglioilato de etilo)

5 A una suspensión agitada de 687,85 g de cloruro de aluminio en 1,7 litros de cloruro de metileno seco (24 h sobre cloruro cálcico) y enfriada a 0°C, se añade una disolución de 458 g de cloruro del hemioxalato de etilo y 420,26 g de o-cloroanisol en 0,2 litros de cloruro de metileno seco. La adición se hace a velocidad tal que la temperatura de reacción no sobrepase los 5°C, procurando que el tiempo aproximado de adición sea 3 h. Terminada ésta, se mantiene a temperatura ambiente con agitación durante 3 h. La mezcla reaccionante se vierte sobre hielo picado, se separa la capa orgánica y la acuosa se extrae por tres veces con 1,5 litros de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos juntados se lavan cuatro veces con 2 litros de solución saturada de cloruro sódico y se secan. Evaporado el disolvente, el residuo pesa 645 g (rendimiento 90%). Se destila, recogiendo una primera fracción entre 50-100°C/0,7 tors (13,5 g de producto impurificado) y la fracción principal entre 120-150°C/0,7 - tors, de peso 562 g (rendimiento 80%). El destilado se solidifica con el tiempo, presentando análisis de Cl y espectro IR concordantes con la estructura propuesta.

15 Una muestra de 5 g de material crudo, por recristalización en 125 ml de hexano rinde 2,5 g de sólido blanco con p.f.=25,4-27,7°C.

EJEMPLO 2 (Metil-(3-cloro-4-metoxifenil)glicolato de etilo)

25  $([4], R = C_2H_5)$  También,  $\alpha$ -(3-cloro-4-metoxifenil) lactato de etilo.

En un matraz de tres bocas de 2 litros de capacidad, se introducen 66,25 g de magnesio y se pasa corriente de nitrógeno seco al tiempo que se flamea todo el matraz. Se deja enfriar y se cubre el magnesio con 250 ml de éter dietílico absoluto, se añade un cristal de yodo y lentamente se deja gotear una disolución de 406,71 g de yoduro de metilo en 400 ml de éter absoluto. Se mantiene con agitación y reflujo suave hasta que todo el magnesiano ha pasado a disolución.

Mediante presión de nitrógeno, la anterior solución etérea del magnesiano se pasa a través de un tubo, a un embudo de adición - colocado en un reactor de 8 litros y que contiene 602 g de 3-cloro-4-metoxifenil-glioxilato de etilo en 5 litros de éter absoluto. Bajo agitación mecánica se adiciona el magnesiano en el transcurso de 1 h a la solución etérea de 3-cloro-4-metoxifenilglioxilato de etilo, de modo que refluya suavemente; al mismo tiempo empieza a precipitar un sólido anaranjado. Terminada la adición se continúa el reflujo 1 h. Una vez se ha enfriado la mezcla de reacción se añaden 440 ml de solución saturada de cloruro amónico (18 g  $\text{ClNH}_4/100 \text{ ml H}_2\text{O}$ ), se filtra el sólido inorgánico, se lava por dos veces con 2 litros de éter dietílico y los extractos orgánicos juntados se lavan en embudo de decantación con solución de bisulfito sódico, agua y se secan. Evaporado el disolvente, el residuo pesa 552,8 g (rendimiento 86% que se destilan. Se obtienen así 520 g con p.e. = 126-134°C/0,3 tors (rendimiento 81%). El destilado solidifica por frotamiento con espátula, presentando aná-

lisis de Cl y espectros de IR y RMN concordantes con la estructura propuesta.

Recristalizado de 4,5 litros de hexano se obtienen 438 g de producto, de p.f. = 34-50°C.

5 EJEMPLO 3 (Acido  $\alpha$ -(3-cloro-4-metoxifenil)propiónico) [5]

10 A una disolución de 430 g de metil-(3-cloro-4-metoxifenil)-gli-  
colato de etilo en 7,5 litros de ácido acético se añaden 983,2 g  
de cloruro estannoso dihidratado y a continuación 2,45 litros de  
ácido clorhídrico concentrado, con lo que se consigue una disolu-  
ción total. Se agita 10 h a 100°C. Se deja enfriar, se diluye con  
4 litros de agua y se extrae por tres veces con 3 litros de bence-  
no. Los extractos orgánicos juntados se lavan cinco veces con so-  
lución saturada de cloruro sódico y se evaporan. El residuo pesa  
312,6 g (rendimiento 88%) y solidifica por frotamiento con espá-  
tula, presentando análisis de Cl y espectros de IR y RMN concor-  
dantes con la estructura propuesta.

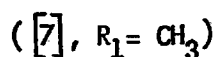
15 Recristalizado de hexano, el p.f. = 50,2 - 54°C.

EJEMPLO 4 (Acido  $\alpha$ -(3-cloro-4-hidroxifenil)propiónico) [6]

20 Se refluían durante 15 h, 286,1 g de ácido  $\alpha$ -(3-cloro-4-meto-  
xifenil)propiónico en una solución acuosa de ácido bromhídrico -  
al 48%. Se evapora en vacío el exceso de ácido, se disuelve el -  
residuo en 1,2 litros de benceno y la disolución bencénica se la-  
va en embudo de decantación con 0,5 litros de solución saturada  
de cloruro sódico; evaporado el disolvente, el residuo pesa 214,5g  
25 (rendimiento 81%). Su espectro de IR y la valoración de los gru-

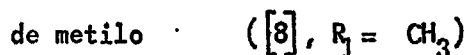
pos ácidos es conforme con la estructura propuesta. Se utiliza -  
sin más purificación para la operación siguiente.

EJEMPLO 5 ( $\alpha$ -(3-cloro-4-hidroxifenil)propionato de metilo)



5 Al igual que en la patente original se refluyen durante 15 h  
una mezcla de 209,6 g de ácido  $\alpha$ -(3-cloro-4-hidroxifenil)propió-  
nico, 1,2 litros de metanol y 8,0 g de ácido p-toluensulfónico.  
Se evapora el metano en vacío, se diluye con agua y se extrae con  
éter; la solución orgánica se lava con solución de bicarbonato -  
10 sódico y agua. El producto crudo pesa 205,6 g. El espectro de IR  
está de acuerdo con la estructura propuesta.

EJEMPLO 6 ( $\alpha$ -(3-cloro-4-ciclopropilmetiloxifenil)propionato



15 Al igual que en la patente original se añade con vigorosa agi-  
tación a una mezcla de 204,0 g de  $\alpha$ -(3-cloro-4-hidroxifenil)pro-  
pionato de metilo en 0,7 litros de acetona anhidra. 131,2 g de -  
carbonato potásico anhidro y 128,3 g de  $\alpha$ -bromometilciclopropano.  
Se refluxe 7 h, se diluye (una vez fría) con agua y se extrae con  
éter que se lava con solución de carbonato sódico, agua y se seca.  
20 El residuo pesa 226,4 g. Por destilación se obtienen 196,8 g -  
(128-132°C/0,2 tors).  $n_D^{20} = 1,5305$ . Los espectros de IR y RMN es-  
tán de acuerdo con la estructura propuesta.

EJEMPLO 7 (Acido  $\alpha$ -(3-cloro-4-ciclopropilmetiloxifenil)propiónico



25 Al igual que en la patente original se añaden 108,8 g de -

$\alpha$ -(3-cloro-4-ciclopropilmetiloxifenil)propionato de metilo a una disolución de 45,28 g de hidróxido potásico en 96 ml de agua y - 400 ml de metanol y se refluje durante 2h. Se evapora el metanol, se diluye con agua y se acidifica con ácido clorhídrico 3N extra-  
5 yendo el residuo insoluble con éter (dos veces con 1,2 litros) - que se lava y seca; evaporado el éter, el residuo pesa 88,64 g. Por recristalización en hexano se obtienen 64,0 g de producto de p.f. = 44°C. Los espectros de IR, RMN y análisis elemental están de acuerdo con la estructura propuesta.

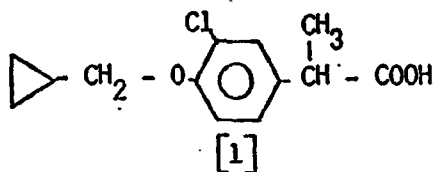
10 Descrita la esencialidad de la invención de modo suficiente - como para poder ser llevada a la práctica por técnico en la mate-  
ria, se recaba hacer extensivo el privilegio que se solicita a - las variaciones de detalle que no alteren a la esencia de la in-  
vención resumida en sus detalles de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

20

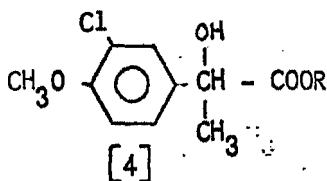
25

REIVINDICACIONES

1ª) - Mejoras en el objeto de la Patente de Invención Nº -  
447.989 que se refiere a PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN NUEVO  
COMPUESTO FENOXILADO, obteniéndose el compuesto de fórmula I (in-  
dicado como [1] en la presente memoria):

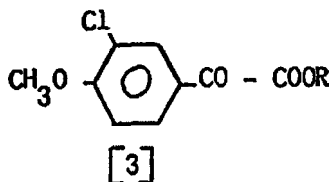


10 a partir de los compuestos VI, VII, VIII y X (indicados como [5],  
[6], [7] y [8] en la presente memoria) según el procedimiento des-  
crito en nuestra patente original, y que se caracteriza por obte-  
ner el compuesto de fórmula [5] por reducción de un compuesto de  
fórmula [4] :



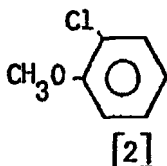
20 donde R es un resto alquilo de bajo peso molecular, pudiendo ser  
igual o no a R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> que aparecen en la patente original, con  
cloruro estannoso/ácido acético y en presencia de un ácido mine-  
ral como el clorhídrico.

25 2ª) - Mejoras en el objeto de la Patente de Invención Nº -  
447.989 que se refiere a PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN NUEVO  
COMPUESTO FENOXILADO, según la Reivindicación 1ª, caracterizado  
por obtener el compuesto de fórmula [4] por reacción de Grignard  
entre un compuesto de fórmula [3] :



5 donde R tiene igual significado que en la precedente estructura,  
 y un derivado magnesiano de fórmula  $W_2MgCH_3$ , donde  $W_2$  es Cloro,  
 Bromo o Yodo, con preferencia este último, en un disolvente de -  
 tipo éter, tal como el tetrahidrofurano o el éter dietílico.

3ª) - Mejoras en el objeto de la Patente de Invención Nº -  
 447.989 que se refiere a PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN NUEVO  
 10 COMPUESTO FENOXILADO, según la Reivindicación 2ª, caracterizado  
 por obtener el compuesto de fórmula [3] por reacción de Friedel-  
 Crafts entre el compuesto de fórmula [2] :



15

y un haluro del hemioxalato de alquilo de fórmula general --  
 $W_1CO-COOR$  donde  $W_1$  es Cloro o Bromo y R tiene igual significado  
 que en las estructuras precedentes, en presencia de un ácido de  
 Lewis, preferentemente el tricloruro de aluminio y en un medio -  
 20 disolvente inerte tal como el constituido por un hidrocarburo ha-  
 logenado como por ejemplo el cloruro de metileno.

4ª) - Mejoras en el objeto de la Patente de Invención Nº -  
 447.989 que se refiere a PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN NUEVO  
 COMPUESTO FENOXILADO.

25

Todo ello tal y como ha quedado descrito y reivindicado en la

presente memoria que consta de once hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

Barcelona para Madrid, 22 MAR. 1978

pa.

PASCUAL CIVANTO  
P. P.

Firmado: Jaime Juncosa Miró

5

10

15

20

25