

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial

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

| | |
|-----------------------|--------|
| NUMERO | 4 |
| FECHA DE PRESENTACION | 6-7-78 |

A1



ESPAÑA

20 DIC. 1978 471,431

PATENTE DE INVENCION

| | | |
|-----------------|----------|---------|
| 50 PRIORIDADES: | 52 FECHA | 53 PAIS |
| 51 NUMERO | | |
| 289,519 | 26-10-77 | CANADA |

| | | |
|------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL | 52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| | C07C/A61K | |

54 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDO 3-CLORO-4-CICLOHEXIL FENILGLICOLICO

71 SOLICITANTE (S)

WILLIAM H. ROBER, INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

500 Virginia Drive - Fort Washington, Pennsylvania - Estados Unidos

72 INVENTOR (ES)

George Henry Douglas, de nacionalidad británica.

73 TITULAR (ES)

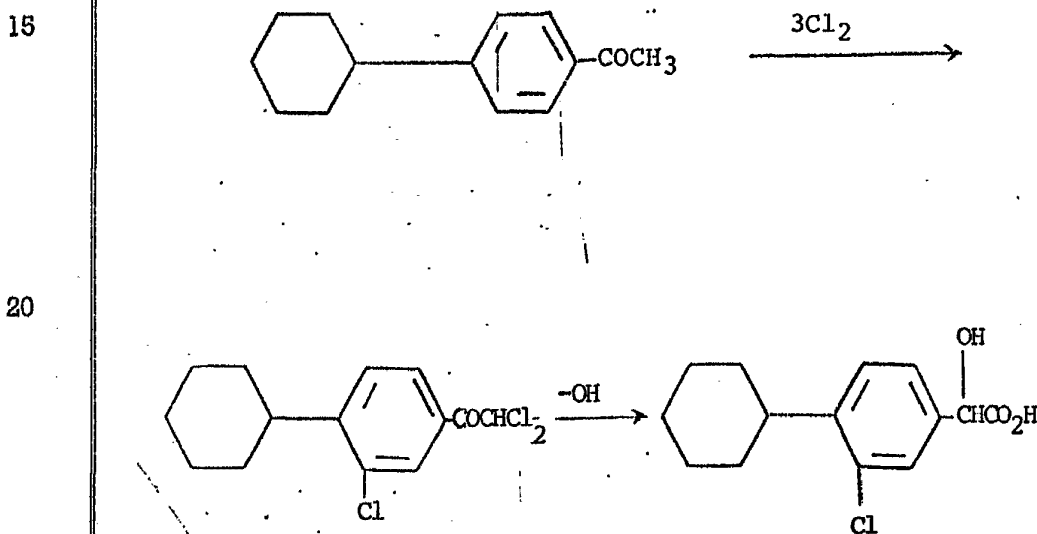
74 REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1 hace borbotear cloro gaseoso a través de la mezcla de reac-
ción a unos 20-25°C. Preferiblemente se agrega cloro gaseoso
a la solución de 4-ciclohexilacetofenona y yodo.

5 La 4-ciclohexil-3,α,α-tricloroacetofenona se trata des-
pués con un hidróxido de un metal alcalino-térreo, como hi-
dróxido cálcico o hidróxido bórico, para formar el ácido
3-cloro-4-ciclohexilfenilglicólico deseado que después es
fácilmente aislado y purificado. El hidróxido preferido es
10 el hidróxido cálcico. Esta reacción se lleva a cabo preferi-
blemente en un medio acuoso e hidroalcohólico.

El procedimiento de esta invención puede ser ilustrado
mediante el siguiente esquema de reacción:



Esta invención se comprenderá mejor mediante el siguien-
te ejemplo.

EJEMPLO 1

30 Etapa A: 4-Ciclohexil-3,α,α-tricloroacetofenona

Se disuelven 250 g de p-ciclohexilacetofenona en 2,5 li-

1 tros de dicloruro de metileno, en un matraz de fondo redondo
de 5 litros de capacidad provisto de agitador mecánico, ter-
mómetro (sumergido), un tubo de entrada de gas (por debajo
5 de la superficie líquida) y un refrigerante de hielo seco
con tubo desecador. Se agregan 11,25 g de yodo y, después
de agitar durante 15 minutos, se hace borbotear cloro gaseo-
so a una velocidad tal que se agregan 355 g de gas en 2 ho-
ras y 20 minutos. Durante este tiempo, la temperatura se
mantiene entre 20 y 25°C mediante un baño de agua.

10 Cincó horas después de completada la adición de cloro,
la mezcla se concentra a vacío hasta la mitad de su volumen.
La solución se lava con 1 litro de una solución de bisulfito
sódico al 10 % y la fase acuosa se lava a su vez con 250 ml
15 de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se
lavan cuatro veces con 1 litro de agua cada vez, retrolavan-
do el extracto acuoso cada vez con 100 ml de cloruro de me-
tileno. La solución de cloruro de metileno se seca sobre
sulfato sódico y se evapora para dar 392 g de un aceite ver-
de pálido.

20 El material crudo se disuelve en metanol y se enfría a
-22°C. Se filtra el producto cristalino, se lava con metanol
frío y se seca al aire para dar 302 g de 4-ciclohexil-3,α,α-
tricloroacetofenona.

25 Etapa B: Acido 3-cloro-4-ciclohexilfenilglicólico

En un matraz de fondo redondo de 3 litros, provisto de
un agitador mecánico eficaz y una entrada de nitrógeno, se
introduce una suspensión de 300 g de hidróxido cálcico en
1500 ml de agua destilada. La suspensión se calienta a 90-
95°C y después se añaden de una sola vez 150 g de 4-ciclohe-
30 xil-3, α, α-tricloroacetofenona. La mezcla se agita fuertemen-

1 te en atmósfera de nitrógeno mientras la temperatura se man-
tiene por encima de 90°C y por debajo de 95°C. Al cabo de
una hora, se agregan otros 75 g de hidróxido cálcico y trans-
5 currida otra hora más, se añaden otros 75 g más de hidróxido
cálcico. La temperatura se mantiene a 90-95°C durante todo
el tiempo. Al cabo de 5 horas, la cromatografía en capa fina
de una muestra acidulada indica que no hay presente material
de partida. La mezcla se enfría en hielo y se acidula con
1400 ml de ácido clorhídrico concentrado a una velocidad que
10 mantiene la temperatura por debajo de 50°C (se requieren
aproximadamente 20 minutos). Cuando la mezcla se enfría a la
temperatura ambiente, se agrega 1 litro de éter y se separan
las dos fases con una pequeña cantidad de material gelifica-
do que perturba la separación completa. La mezcla se filtra
15 a través de un vidrio sinterizado grosero y las dos capas
se separan fácilmente. La capa acuosa se extrae de nuevo una
vez con 500 ml de éter y otra vez con 250 ml y los extractos
orgánicos combinados se lavan dos veces con 1 litro cada vez
de ácido clorhídrico al 5 % y tres veces con 1 litro cada vez
20 de agua.

La fase etérea se agita con 700 ml de agua que contiene
62 g de bicarbonato sódico y se añade una pequeña cantidad
(0,92 g) de borohidruro sódico. Al cabo de 1 hora se agregan
140 g de cloruro sódico y la mezcla se agita en un baño de
25 hielo durante hora y media. El precipitado sólido de sal só-
dica se separa por filtración y se lava con 1 litro de una
solución de cloruro sódico al 20 % y después 1 litro de
éter. El precipitado se lava con acetona para eliminar el co-
lor y después con éter para facilitar el secado. Después de
30 secar durante la noche en un desecador, el rendimiento de

1 sal sódica blanca cruda es de 128,6 g.

La sal se suspende de nuevo en 1 litro de éter y se acidula con 150 ml de ácido clorhídrico 6N. Después de agitar durante 10 minutos, se añaden 100 ml de agua para disolver el sólido residual. Se separa la fase etérea, se lava tres veces con 200 ml de agua cada vez y se seca sobre sulfato sódico. Por evaporación del disolvente se obtiene el producto final en forma de sólido blanco limpio. Rendimiento: 96,7 g; p.f. 140-142°C.

10 En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

15 1. Un procedimiento para la preparación de ácido 3-cloro-4-ciclohexilfenilglicólico que consiste en hacer reaccionar la 4-ciclohexilacetofenona con cloro para formar la 4-ciclohexil-3,α,α-tricloroacetofenona y tratar esta última con un hidróxido de un metal alcalino-térreo para formar el compuesto deseado.

20 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde el hidróxido de metal alcalino-térreo es hidróxido cálcico.

25 3. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita por:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDO 3-CLORO-4-CICLOHEXILFENILGLICOLICO.

30

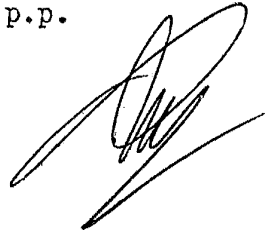
1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre
sente memoria descriptiva que consta de siete páginas meca-
nografiadas.

5

Madrid, 4 de julio 1.978

BERNARDO UNGRIA

P.P.



10

15

20

25

30