



ESPAÑA

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

19	ES	11	NUMERO	488.223	10	AT
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION	1-2-1980		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	P 29 04 162.1		3-2-1979		R.F.A.

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07C 57/02, 51/42 // A61K 31/22		

54	TITULO DE LA INVENCION
	"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION EN ESTADO PURO DE ACIDO <u>TRANS</u> , <u>TRANS-FARNESILACETICO</u> "

71	SOLICITANTE (S)
	ISTITUTO DE ANGELI S.p.A. (8/90)

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Milán, Italia

72	INVENTOR (ES)
	Arturo Donetti, Enzo Cereda y Elio Bellora.

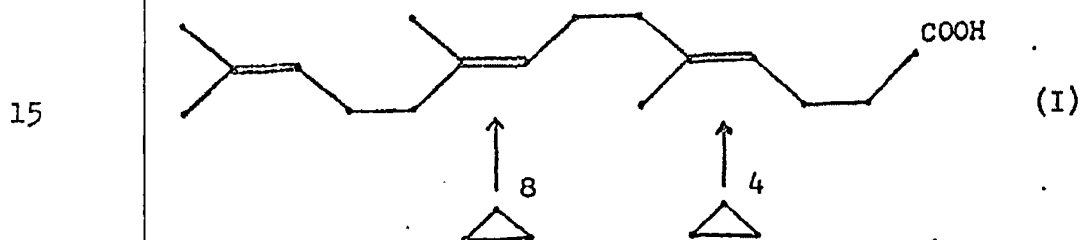
73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-73.848)

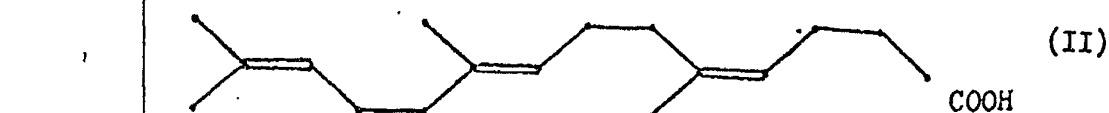
jga

1 La invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de ácido trans, trans-farnesilacético [ácido trans(4), trans(8)-farnesilacético; ácido trans(4), trans(8)-5,9,13-trimetil-4,8,12-tetradecatrienoico] por recristalización de la sal potásica de la mezcla de isómeros de ácido trans(4), trans(8)- y cis(4), trans(8)-farnesilacético.

10 Estos ácidos, que se designan a continuación siempre de forma simplificada como ácido trans, trans- ó cis, trans-farnesilacético, se representan por medio de las siguientes fórmulas (I) y (II):



20 ácido trans(4), trans(8)-farnesilacético (I)



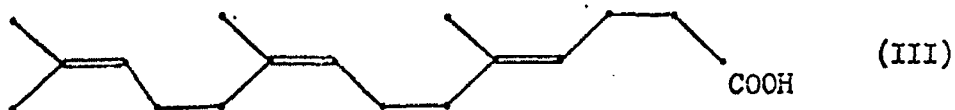
30 ácido cis(4), trans(8)-farnesilacético (II)

La mezcla de los ésteres geranílicos de estos dos ácidos farnesilacéticos es un producto útil, que posee propiedades antiulcerosas, tal como se informa en "Medicina

1 Experimentalis", 2, 171(1962), y que actualmente se emplea
 mucho como agente farmacéutico. Dado que el éster geranílico
 de ácido trans, trans-farnesilacético es el isómero
 principal en la mezcla de trans, trans/cis, trans, es muy
 5 deseable tener a disposición un procedimiento sencillo para
 la preparación del compuesto puro y/o su precursor el ácido
 de trans,trans-farnesilacético.

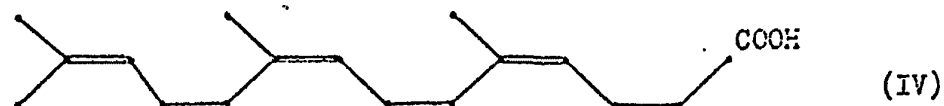
Por lo tanto es misión de la invención crear un
 procedimiento para la preparación en estado puro de ácido
 10 trans,trans-farnesilacético que trabaje de modo barato y
 con altos rendimientos.

Los ácidos farnesilacéticos y los correspondien-
 tes ésteres de ellos pueden presentarse en la teoría inclu-
 so en cuatro formas estereoisómeras, a causa de los dos
 15 dobles enlaces en posición 4 y 8, que son capaces de for-
 mar isómeros geométricos cis,trans. Además de las formas
 mencionadas anteriormente (I) y (II), las otras dos formas
 isómeras posibles son los ácidos trans(4), cis(8)- (III) y
cis(4), cis(8)- (IV) farnesilacéticos, que corresponden a
 20 las fórmulas siguientes



25

ácido trans(4), cis(8)-farnesilacético (III)



30

09010

1 ácido cis(4), cis(8)-farnesilacético (IV)

Estas dos formas sólo tienen, sin embargo, interés científico y carecen actualmente de importancia desde el punto de vista económico.

5 Todas las 4 formas de ácido farnesilacético o sus ésteres se obtienen en mezcla entre sí, si se parte, tal como habitualmente, de una mezcla de cis- y trans-nerolidol (véase memoria de patente británica 938 712 así como memoria de patente de los Estados Unidos 3 928 403).

10 Evidentemente el número de los estereoisómeros posibles puede ser limitado de cuatro a dos, si se parte de solo un isómero del nerolidol. En realidad, el uso de un nerolidol inicial, que posee una geometría de dobles enlaces definida de antemano (trans o cis), da lugar a sólo un par de isómeros (I y II, ó III y IV, respectivamente),
15 Puesto que, no obstante, por medio de las siguientes etapas de reacción se introduce un segundo doble enlace, solamente por selección de un nerolidol puro no es posible llegar a ácido trans,trans-farnesilacético puro.

20 Sin embargo, ya se conocen procedimientos para la preparación de ácido trans, trans-farnesilacético. Estos se basan o bien en el principio de la síntesis estereoespecífica (solicitud de patente japonesa J 5-1029-437 de la Teikoku Kagaku Sangyo) o de la separación de isómeros por
25 destilación fraccionada (DE-OS 2 538 532). También es conocido ya un procedimiento para la separación de los ésteres geranílicos por cromatografía en columna (véase Helv. chim. Acta 53, 1827 (1970)).

30 Todos estos procedimientos están afectados, no obstante, con inconvenientes graves. Así, el procedimiento

1 de la síntesis estereoespecífica presupone una purificación complicada del producto de partida geranilacetona pasando por la semicarbazona según el método de Isler y otros (Helv. chim. Acta 39, 897 (1956)).

5 Además de ello, el procedimiento abarca la utilización de productos intermedios caros, es complicado y constituye una reacción según Wittig, de la que se sabe (véase Quart. Rev. 1964, 9, 255) que proporciona ciertamente isómeros trans o cis dependiendo de las condiciones
10 utilizadas, pero deja mucho que desear en lo que se refiere a la pureza estereoquímica del producto obtenido.

La separación de los isómeros del ácido farnesilacético por destilación fraccionada en vacío abarca el uso de un equipo especial y, a causa de la proximidad
15 inmediata de los puntos de ebullición de los componentes, requiere condiciones de trabajo críticas.

La separación por cromatografía en columna de los ésteres geranílicos sólo es adecuada por su parte para la escala de laboratorio.

20 Se ha hallado ahora que la separación de ácido trans,trans-farnesilacético respecto del ácido cis,trans-farnesilacético se hace posible de manera sencilla, si se transforma la mezcla de los dos ácidos en sus correspondientes sales de metales alcalinos superiores, por ejemplo,
25 las sales de potasio, rubidio o cesio y la mezcla de estas sales estereoisómeras es recristalizada luego en disolventes orgánicos adecuados. Para la separación de las sales potásicas se han manifestado como adecuados acetato de etilo, hidrocarburos alifáticos o aromáticos (hexano, ligroína, éter de petróleo, ciclohexano, benceno) éteres
30

1 (dioxano, etiléter, tetrahidrofurano) o cetonas (acetona),
alcoholes alifáticos inferiores (etanol, isopropanol) o
hidrocarburos clorados (di-, tri- y tetraclorometano),
especialmente ventajosa es la utilización de acetato de
5 etilo. Para la separación de la mezcla de estereoisóme-
ros de las dos sales de rubidio se pueden emplear, por
ejemplo, éteres tales como etiléter, tetrahidrofurano,
dioxano, hidrocarburos lipófilos tales como benceno, li-
groína, tetracloruro de carbono, cloroformo, diclorometano,
10 ésteres (acetato de etilo) o cetonas (acetona). La sepa-
ración de las sales de cesio se hace posible preferente-
mente por medio de éteres (etiléter, tetrahidrofurano,
dioxano), hidrocarburos lipófilos (ligroína, hexano), és-
teres (acetato de etilo) o cetonas (acetona).

15 La separación se basa en que las sales mencio-
nadas, especialmente las sales potásicas del ácido trans,
trans-farnesilacético y del ácido cis-trans-farnesilacéti
co manifiestan una diferencia de solubilidad digna de men-
ción. El primero es en cada caso esencialmente menos so-
luble en disolventes orgánicos que el último. A causa de
20 esta sorprendente diferencia, el isómero del título puede
ser separado por simple recristalización, preferentemente
de la sal potásica de la mezcla de isómeros.

25 La mezcla de las dos sales estereoisómeras men-
cionadas anteriormente puede obtenerse o bien por forma-
ción directa de sal de la mezcla de isómeros de los dos
ácidos farnesilacéticos o por saponificación de una mezcla
correspondiente de ésteres (por ejemplo, de los ésteres
metílicos, etílicos o incluso geranílicos de ácido trans,
30 trans-farnesilacético y de ácido cis, trans-farnesilacético

1 con un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de potasio).

5 La recristalización en una serie de disolventes proporciona un buen rendimiento de ácido trans,trans-farnesilacético con excelente estereoespecificidad.

Ejemplo 1

10 En una solución de una mezcla de isómeros de ácido farnesilacético (trans, trans 70,67 %; cis, trans 29,33 %, correspondientemente a la determinación por cromatografía en gas) (15 g, 0,056 moles), disuelta en 65 ml de etanol, se vertió hidróxido de potasio pulverizado (0,056 moles). La solución transparente obtenida de esta manera fue concentrada a sequedad y proporcionó 17 g de sal potásica de la mezcla de isómeros como sustancia sólida cerosa de color blanco. Esta fue recristalizada con acetato de etilo y proporcionó una sal potásica del único isómero trans,trans como cristales incoloros. Esta sal fue disuelta en agua, acidificada con ácido sulfúrico al 10 % y extraída con etiléter. El extracto etéreo fue lavado con agua, hasta que era neutro, y secado sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de separar el disolvente por evaporación, se obtuvieron 8,17 g de ácido trans,trans-farnesilacético (rendimiento de 77 % del contenido efectivo de isómero trans en la mezcla original).

25

Ejemplo 2

La misma separación pudo obtenerse en cada caso partiendo de la mezcla de isómeros (trans, trans / cis, trans) de los correspondientes ésteres (metílicos, etílicos, y geranílicos).

30

La saponificación de estos ésteres en etanol con

09010

1 hidróxido de potasio (la proporción en moles del éster a
hidróxido de potasio es 1:2) durante 3 horas a reflujo
proporcionó el ácido trans,trans-farnesilacético después
de evaporación del disolvente y del tratamiento descrito
5 anteriormente.

Otros disolventes que pueden emplearse para la
recristalización de la sal potásica de la mezcla de isóme-
ros, son: hexano, ligroína, éter de petróleo, ciclohexano,
dioxano, bencina, etiléter, tetrahidrofurano, acetona,
10 etanol, isopropanol, dicbrometano, cloroformo y tetraclo-
ruro de carbono.

Propiedades físico-químicas del ácido trans,trans-farnesil
acético obtenido

15 Análisis: calculado para: $C_{17}H_{28}O_2 = C 77,22; H 10,67$
hallado: $C 77,33; H 10,54$

El análisis cromatográfico en gas de este material (obteni-
do como éster metílico con diazometano) manifestó que
consta de $\approx 99\%$ del isómero trans,trans de las mezclas
20 de isómeros (véase la figura 1 en comparación con la figu-
ra 2, que representa el cromatograma en gas).

El cromatograma en capa delgada sobre placas de nitrato de
plata y gel de sílice, utilizándose 20 % de tolueno en ace-
tato de etilo como eluyente, manifestó una mancha (R_f **R**
25 0,54), que correspondía al isómero trans,trans (véase la
figura 3, mancha A en comparación con la mancha B, que
corresponde a la mezcla de isómeros).

El espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) (véase
la figura 4) coincidía con la estructura supuesta (véase
30 la fórmula I).

1

Ejemplo 3

5

A una solución de 14,55 g (0,053 moles) de la mezcla de isómeros de ácido trans,trans-farnesilacético y de ácido cis,trans-farnesilacético, disuelta en 65 ml de etanol al 95 %, se añadieron 7,42 g (0,053 moles) de hidróxido de rubidio dihidratado. La solución transparente fue concentrada a sequedad por evaporación y proporcionó 18 g de la sal de rubidio como producto céreo.

10

Esta fue recristalizada en acetona y proporcionó la sal de rubidio del isómero trans,trans individual en forma de cristales incoloros. Esta sal fue tratada tal como está descrito en el ejemplo 1 y proporcionó el correspondiente ácido trans,trans-farnesilacético (rendimiento de 71 % para el contenido efectivo del isómero trans en la mezcla primitiva).

15

20

Otros disolventes para la cristalización de la sal de rubidio de la mezcla de isómeros abarcan: ligroína, benceno, etiléter, dioxano, tetrahidrofurano, acetato de etilo, diclorometano, cloroformo y tetracloruro de carbono.

25

Ejemplo 4

Una mezcla de ácido trans,trans-farnesilacético y ácido cis,trans-farnesilacético (11,37 g, 0,043 moles), disuelta en 25 ml de etanol al 95 %, fue tratada con 6,45 g (0,043 moles) de hidróxido de cesio.

30

La solución obtenida fue evaporada a sequedad y proporcionó 16,9 g de la sal de cesio como cera. Esta fue recristalizada en acetato de etilo y proporcionó el isómero trans,trans individual en forma de cristales incoloros. El ácido correspondiente se obtuvo tal como está

09010

1 descrito en el ejemplo 1. Rendimiento de 61 % del contenido efectivo del isómero trans,trans en la mezcla original.

Otros disolventes para la cristalización de la sal de cesio de la mezcla de isómeros abarcan: hexano,
5 ligroína, etiléter, dioxano, tetrahidrofurano y acetona.

Descripción de los dibujos

Figura 1: Esta figura representa la determinación por cromatografía en gas del ácido trans,trans-farnesilacético ($\approx 99\%$).

10 Figura 2: En ella se representa la determinación por cromatografía en gas de una mezcla de isómeros de ácido trans,trans-farnesilacético y ácido cis,trans-farnesilacético (70 : 30).

15 Figura 3: Representa la cromatografía en capa delgada del ácido trans,trans-farnesilacético (mancha A) y de la mezcla de isómeros (mancha B); COM = comienzo.

Figura 4: Representa el espectro RMN del ácido trans,trans-farnesilacético.

20

25

30

09010

- REIVINDICACIONES -

1

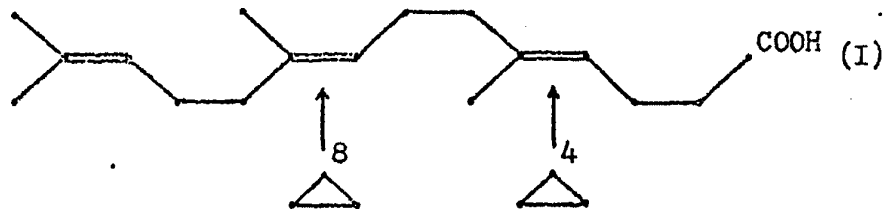
5

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.- Procedimiento para la preparación en estado puro de ácido trans,trans-farnesilacético de la fórmula general I

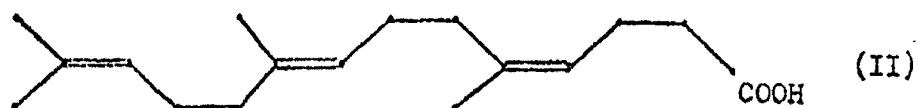
15



20

partiendo de una mezcla de isómeros de ácido trans,trans-farnesilacético con ácido cis,trans-farnesilacético de la fórmula general II

25



30

o sus ésteres, caracterizado porque se transforma la mezcla de isómeros en la correspondiente mezcla de sus sales de metales alcalinos superiores, se separa la correspondiente sal de ácido trans,trans-farnesilacético por recristali

1 zación en un disolvente orgánico adecuado y se libera a
partir de esto el ácido trans,trans-farnesilacético por
acidificación.

5 2ª.- Procedimiento según la reivindicación
1ª, caracterizado porque se transforma una mezcla de isó-
meros de los ésteres de los dos ácidos farnesilacéticos
de las fórmulas I y II por saponificación por medio del
adecuado hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidró-
xido de potasio) en la mezcla de isómeros, utilizada pa-
10 ra la recristalización, de sales de metales alcalinos su-
periores, por ejemplo, las sales potásicas.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación
1ª, caracterizado porque como disolvente para la recrista-
lización se utiliza acetato de etilo.

15 4ª.- Procedimiento según la reivindicación
1ª, caracterizado porque como disolvente para la recrista-
lización se utilizan hidrocarburos alifáticos inferior-
res, alcoholes, éteres, cetonas o hidrocarburos clora-
dos.

20 5ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION EN
ESTADO PURO DE ACIDO TRANS,TRANS-FARNESILACETICO.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que
antecede, representado en los dibujos que se acompañan y
con los fines que se han especificado.

25 Esta Memoria consta de once hojas escritas
a máquina por una sola cará.

Madrid, 02. MAY 1980

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder

30

Fig. 1

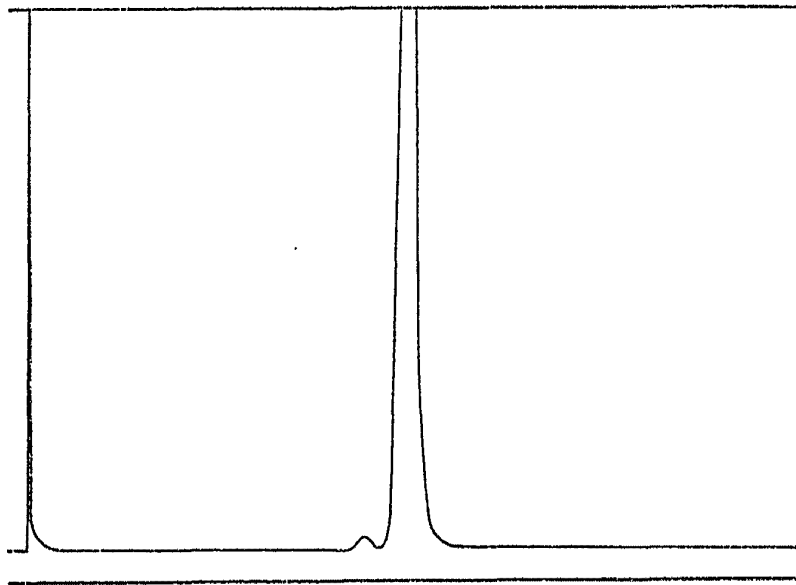
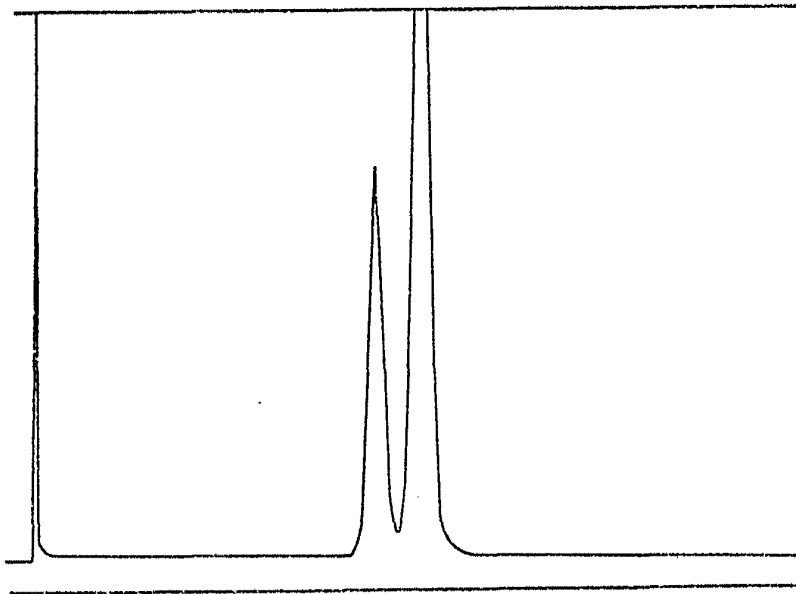
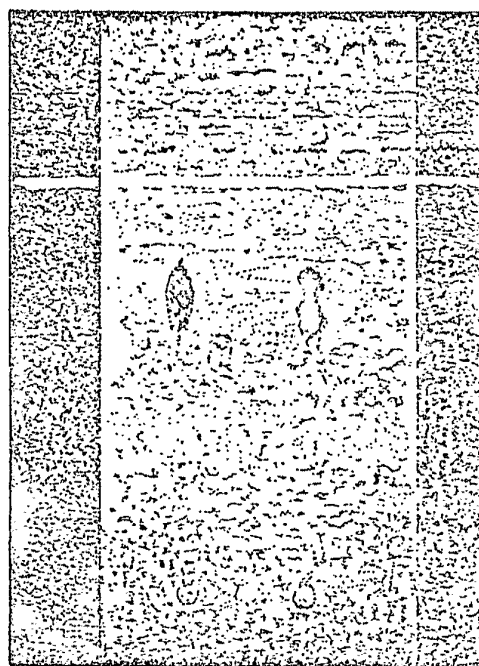


Fig. 2



Alberto de Ezaburu
For Podes

Fig. 3

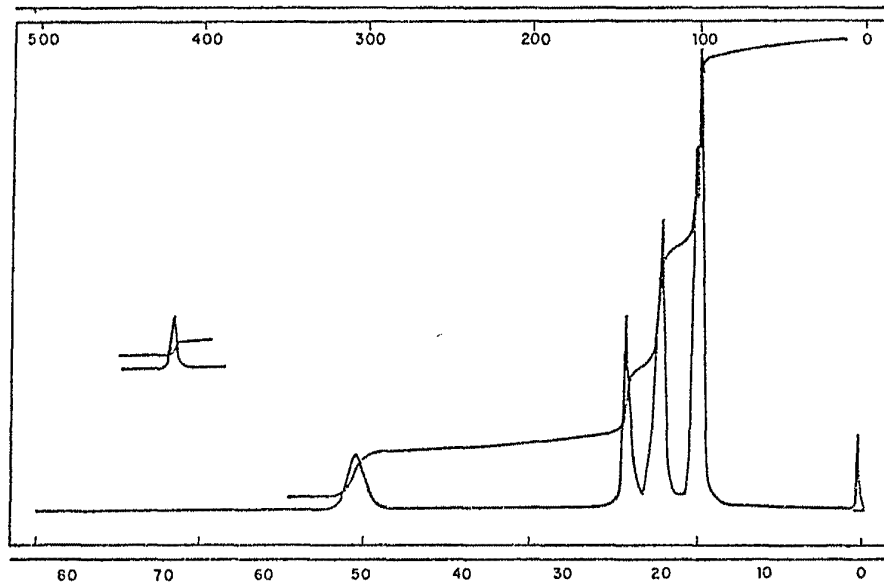


← COM.

↑
A

↑
B

Fig. 4



Alberto de Alencar
Foschetti