



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 92873 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)

C07C227/00 A

C07C229/42 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i>	1990.01.16	(73) <i>Titular(es):</i>	
		BOUCHARA S.A.	
(30) <i>Prioridade:</i>	1989.01.16 FR 89 00522	68 RUE MARJOLIN-B.P.67 92302	
		LEVALLOIS-PERRET	FR
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i>	1990.07.31	(72) <i>Inventor(es):</i>	
		CLAUDE PERRIN	FR
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i>	09/95 1995.09.05	(74) <i>Mandatário(s):</i>	
		ANTÓNIO LUÍS LOPES VIEIRA DE SAMPAIO	
		RUA DE MIGUEL LUPI 16 R/C 1200 LISBOA	PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM ÁCIDO FENILPROPIÓNICO

(57) *Resumo:*

[Fig.]

MEMÓRIA DESCRITIVA
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

Nº 92.873

NOME: BOUCHARA, S.A., francesa, com sede em rue Marjolin-B.P. 67 - 92302 Levallois-Perret, França

EPIGRAFE: "Processo para a preparação de um ácido fenilpropiônico"

INVENTORES: Claude Perrin

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção da União de Paris de 20 de Março de 1883.

França, 16.01.89, sob o Nº 89-00522

BOUCHARA, S.A.

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM ÁCIDO FENILPROPIÓNICO"

A presente invenção diz respeito a um novo processo para a preparação de um ácido 2-fenil-propiónico.

Diz mais particularmente respeito à preparação do ácido 2-fenil-propiónico em que o núcleo fenílico é substituído por um radical aminado.

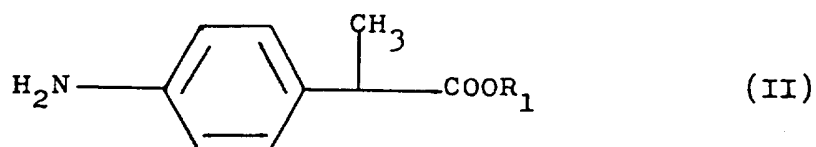
Diz especificamente respeito a um novo processo para a síntese de ácidos 2-(R-amino-fenil)-propiónicos e, em particular, do ácido 2-(4-metilamino-fenil)-propiónico. Com efeito, a literatura, como por exemplo a patente de invenção norte-americana No. 3.957.850 demonstrou a dificuldade de efectuar a alquilação da função amina suportada por tais ácidos fenilpropiónicos. Ora, verificou-se que a monoalquilação selectiva destes ácidos 2-(4-amino-fenil)-propiónicos é importante na medida em que leva a um notável aumento de actividade farmacológica e/ou a uma redução do grau de toxicidade.

Pelo contrário, os derivados N,N-dissubstituídos são, em geral, significativamente menos activos e podem, por este motivo, constituir uma carga suplementar cuja

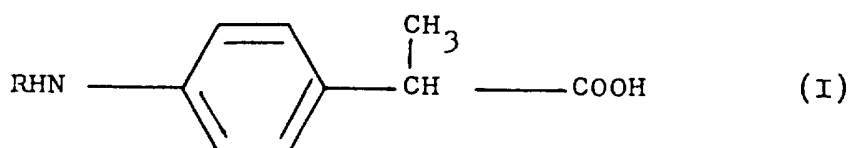
eliminação é quase sempre difícil e leva a perdas sensíveis de rendimento nos últimos estádios da síntese.

Por este motivo, revelou-se importante descobrir um novo método de síntese que apenas leva a uma formação limitada de derivados dialquilados com azoto ou que permite a separação em condições muito mais fáceis.

Este problema resolveu-se de acordo com a presente invenção mediante um processo que consiste em submeter um derivado 2-(4-amino-fenil)-propiónico de fórmula geral



na qual R_1 representa um átomo de hidrogénio ou um radical alquilo comportando 1 a 6 átomos de carbono, em solução no seio de um dissolvente orgânico inerte não miscível com água e não polar, à acção de um agente de alquilação em fase heterogénea, na presença de um catalisador de transferência de fase e de um agente alcalino em meio aquoso para se obter um ácido 2-(4-R-amino-fenil)-propiónico de fórmula geral



na qual R representa um radical alquilo inferior, eventualmente substituído por um grupo hidroxi, um radical alcenilo inferior comportando 2 a 6 átomos de carbono, um radical alcinilo inferior comportando 2 a 4 átomos de carbono ou um radical aralquilo inferior.

De uma maneira preferida, o símbolo R representa um grupo metalilo. Pode igualmente representar um radical alcenilo como alilo, um radical aralquilo como benzilo, ou um radical alquilo substituído como β -hidroxietilo.

O catalisador de transferência de fase é um sal de amônio quaternário ou de fosfônio, solúvel nos dois tipos de dissolventes. Utiliza-se, de preferência, o cloreto de metiltrioctil-amônio comercializado sob a denominação ALIQUAT 336 assim como outros sais de amônio ou de fosfônio, tais como o brometo de metil-trifenil-fosfônio, o cloreto de trimetil-fenil-amônio, o brometo de tetrabutyl-amônio e o cloreto de benzil-tributyl-amônio.

A quantidade de catalisador utilizada é de cerca de 10 g por mole de ácido 2-(4-amino-fenil)-propiónico ou de éster de alquilo deste último. A concentração em ácido 2-(4-amino-fenil)-propiónico ou um éster deste ácido é de cerca de uma mole por 400 ml de dissolvente orgânico não miscível com a água.

A concentração em agente de alquilação que é de preferência um halogeneto de metalilo, como o cloreto de metalilo ou o brometo de metalilo, está compreendida entre 1

e 1,4 moles por mole de ácido 2-(4-amino-fenil)-propiónico ou de éster de alquilo deste ácido. De preferência, utilizam-se entre 1,1 e 1,4 moles de agente de metalilação por mole de ácido amino-2-(4-amino-fenil)-propiónico ou de um dos seus ésteres de alquilo.

O ácido 2-(4-metalilamino-fenil)-propiónico formado nesta reacção permanece na fase orgânica visto a quantidade de agente alcalino ser praticamente a da estequiometria o que explica que o composto recuperado seja directamente o ácido 2-(4-metalilamino-fenil)-propiónico e não um dos seus sais. Nestas condições, não há reacção de salificação e o isolamento do ácido é facilitado.

O agente alcalino susceptível de fixar o hidrácido ou o anião formado durante a reacção de alquilação é uma base forte, de preferência um hidróxido de metal alcalino como o hidróxido de sódio. A concentração utilizada está de preferência compreendida entre 1 e 1,1 moles de base por 1 mole de ácido ou de éster do ácido 2-(4-amino-fenil)-propiónico, em solução em água com uma concentração da ordem dos 10 %.

A reacção efectua-se a uma temperatura inferior à da ebulição do dissolvente orgânico e, de preferência, compreendida entre 80° e 85°C. É preferível trabalhar sob atmosfera inerte, como por exemplo mediante borbulhamento de azoto.

A duração da reacção é no mínimo de duas horas. A continuação da reacção para lá de 4 horas não pro-

porciona vantagens nem melhora o rendimento.

Uma vez terminada a reacção, separa-se a fase orgânica sobrenadante e lava-se com água. Extrai-se a fase orgânica com hidróxido de sódio cerca de 1 N. Acidifica-se, em seguida, a pH 1 com ácido clorídrico 1 N. Os compostos secundários (em particular derivados dialquilados) são insolúveis e eliminam-se mediante extracção com um dissolvente orgânico.

Trata-se esta solução ácida com negro activado, filtra-se e leva-se a pH 3 mediante adição de hidróxido de sódio ou de um sal de metal alcalino de um ácido fraco.

Separa-se o ácido 2-(4-alquilamino-fenil)-propiónico que cristaliza mediante filtração. Lava-se com água e seca-se.

Verificou-se com interesse que quando se parte de um éster de alquilo do ácido 2-(4-aminofenil)-propiónico, a reacção de alquilação realizada nestas condições é acompanhada da saponificação da função éster de tal maneira que o composto obtido é directamente o ácido 2-(4-alquil-aminofenil)-propiónico.

O ácido 2-(4-metalilamino-fenil)-propiónico assim obtido é um composto conhecido [B. DUMAITRE cf. "Chimie Thérapeutique" 14 (1979) p. 207-214] cujas propriedades analgésicas e anti-inflamatórias são objecto de numerosas publicações.

A produção do ácido 2-(4-metalilamino-fenil)-propiónico foi contudo travada até agora visto que

todos os métodos de síntese deparavam com um estágio difícil de realizar: a alquilação do derivado aminado com um halogeneto de metalilo. Este estágio consiste em submeter, precocemente ou não, o derivado aminado à acção de um agente de metalilação tendo-se verificado até agora ser impossível evitar a formação simultânea de um derivado monometalilamino e de um derivado dimetalilamino. Verificou-se, em particular, que um bloqueio parcial lábil da função amina que teria podido evitar esta reacção secundária, se tornava rapidamente inoperante visto ser difícil a sua eliminação ulterior. Por este motivo, os diferentes métodos de síntese levam fatalmente à formação deste sub-produto, sem interesse terapêutico, e cuja eliminação necessita de uma etapa suplementar e uma diminuição sensível do rendimento global da síntese.

Os exemplos que se seguem ilustram o processo de acordo com a presente invenção sem contudo a limitarem de modo algum.

Exemplo 1

Em um reactor com boa agitação, um refrigerante, um termómetro e uma entrada de azoto, introduzem-se:

- 165 g (1 mole) de ácido 2-(4-amino-fenil)-propiónico
- 400 ml de tolueno
- 100 g de cloreto de metalilo (1,1 mole)
- 10 g de Aliquat 336
- 250 ml de água
- 92,5 ml de lixívia de soda a 32 % (1 mole)

Aquece-se durante 3 horas a 85°C.

Decanta-se e lava-se a solução toluénica duas vezes com água. Extrai-se esta fase toluénica com 1 litro de hidróxido de sódio 1 N. Despeja-se a solução alcalina sobre 1,5 litros de ácido clorídrico 1 N (pH : 0,8). Extrai-se três vezes com tolueno. Adiciona-se carvão (filtra-se). Leva-se o pH a 3 mediante adição lenta de hidróxido de sódio 1 N sob agitação forte. Escorre-se o precipitado formado, lava-se com água e seca-se.

Obtêm-se deste modo 140 g (rendimento: 64 %) de cristais branco-creme. P.F. 107°C.

Exemplo 2

Procedendo de acordo com uma maneira idêntica à descrita no Exemplo 1, obtêm-se 135 g de ácido 2-(4-metililamino-fenil)-propiónico a partir de 179 g de 2-(4-amino-fenil)-propionato de metilo utilizando Aliquat 336.

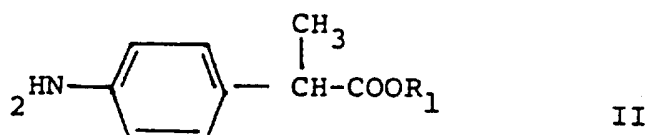
Exemplos 3 a 7

Procedendo de acordo com uma maneira idêntica à descrita no exemplo 1, obtém-se o ácido 2-(4-metilil-aminofenil)-propiónico a partir do ácido 2-(4-amino-fenil)-propiónico utilizando os seguintes catalisadores de transferência de fase:

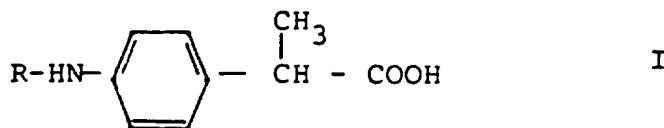
Exemplo	Catalisador utilizado	Rendimento
3	T E B A	57 %
4	Brometo de metil-trifenil-fosfónio	58 %
5	Cloreto de fenil-trimetil-amónio	57,5 %
6	Brometo de tetrabutyl-amónio	58,5 %
7	Cloreto de benzil-tributyl-amónio	62 %

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

1.- Processo para a preparação de ácidos 2-fenil-propióni-
cos substituídos por um radical aminado, caracterizado pelo facto
de se submeter um derivado 2-(4-aminofenil)-propiónico de fórmula
geral



na qual R_1 representa um átomo de hidrogénio ou um
radical alquilo comportando 1 a 6 átomos de carbono,
em solução no seio de um dissolvente orgânico inerte, não miscível
com a água e não polar, à acção de um agente de alquilação em
fase heterogênea na presença de um catalisador de transferência
de fase e de um agente alcalino em meio aquoso para se obter um
ácido 2-(4-R-aminofenil)-propiónico de fórmula geral



na qual R representa um radical alquilo inferior

eventualmente substituído por um grupo hidroxil, um radical alcenilo inferior, um radical alcinilo inferior ou um radical aralquilo inferior.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual o símbolo R representa um radical metalilo, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

3.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o dissolvente orgânico, não miscível com a água, ser um carboneto aromático líquido.

4.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o catalisador de transferência de fase ser um sal de amónio quaternário solúvel simultaneamente nos dissolventes hidrófobos e na água.

5.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o catalisador de transferência de fase ser um sal de trialquilfenil-fosfónio.

6.- Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo facto de o catalisador de transferência de fase ser o brometo de metiltrioctil-amónio.

7.- Processo de acordo com uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo facto de a quantidade de catalisador de transferência de fase que se introduz no meio reaccional ser da ordem de 10 g por mole de ácido 2-(4-aminofenil)-propiónico.

8.- Processo de acordo com uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo facto de a concentração em derivado 2-(4-aminofenil)-propiónico ser de cerca de 1 mole por 400 ml de dissolvente orgânico não miscível com a água.

9.- Processo de acordo com uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo facto de a concentração em agente de alquilação estar compreendida entre 1 e 1,4 moles por mole de ácido 2-(4-aminofenil)-propiónico.

10.- Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo facto de a concentração em agente de metalilação estar compreendida entre 1,1 e 1,4 moles por mole de ácido 2-(4-aminofenil)-propiónico,

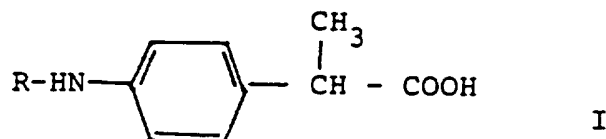
Lisboa, 16 de Janeiro de 1990
O Agente Oficial da Propriedade Industrial

R E S U M O

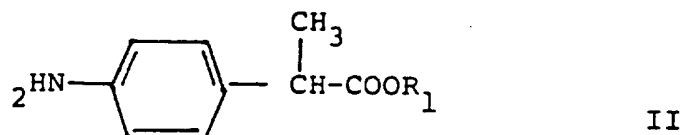
"Processo para a preparação de um ácido fenilpropiónico"

A presente invenção diz respeito ao domínio da química orgânica e mais precisamente à síntese dos ácidos fenil-propiónicos.

Descreve-se mais especificamente um novo processo para a preparação de ácidos 2-(4-R-aminofenil)-propiónicos de fórmula geral



que consiste em submeter um derivado 2-(4-aminofenil)-propiónico de fórmula geral



à acção de um agente de alquilação em fase heterogénea na presença de um catalisador de transferência de fase e de um agente alcalino em meio aquoso.

Os ácidos preparados pelo processo de acordo com a presente invenção são ingredientes activos de medicamentos.

Lisboa, 16 de Janeiro de 1990

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

