



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

**ESTUDIO DE LA SINTESIS DE
IBUPROFEN**

TRABAJO MONOGRAFICO DE ACTUALIZACION

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

Q U I M I C A

P R E S E N T A

MARGARITA RASILLA CANO

MEXICO, D. F.

1993

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO

	Pag.
INTRODUCCION	1
CAPITULO I. INFORMACION GENERAL DEL IBUPROFEN	2
I.1 Propiedades físicas	2
I.2 Información farmacológica	3
I.3 Espectros	6
CAPITULO II. SINTESIS DE IBUPROFEN	7
II.1 Rutas de síntesis propuestas	7
II.2 Rutas de síntesis reportadas en orden cronológico	9
CONCLUSIONES	34
BIBLIOGRAFIA	55

INTRODUCCION

Durante los últimos años el mercado de los analgésicos se ha visto invadido por un nuevo producto llamado **IBUPROFEN**, este ha tenido gran demanda debido a que es un fármaco con propiedades tanto analgésicas como antiinflamatorias, siendo un agente antirreumático no esteroide presenta un mínimo de reacciones colaterales comparado con sus semejantes ya conocidos como el ácido acetilsalisílico y el naproxen.

Debido a la importancia que ha venido tomando este producto, se realiza una revisión de las síntesis reportadas en la bibliografía desde 1978 a la fecha, (15 años) con la finalidad de tener a la mano una herramienta para un estudio posterior más profundo.

En la primera parte se exponen las características generales del **IBUPROFEN** así como información farmacológica de éste.

En la segunda parte se revisan las síntesis reportadas desde 1978 de manera cronológica, tomando como punto de comparación la primera síntesis completa reportada que inicia con isobutilbenceno hasta obtener el ácido 2-(4'-isobutilfenil) propionico.

CAPITULO I

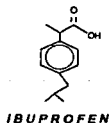
INFORMACION GENERAL DEL IBUPROFEN

L1 PROPIEDADES FISICAS (121)

EL IBUPROFEN < ácido 2-(4- isobutílfenil) propionico > $C_{13}H_{18}O_2$.

P.M. = 206.27 g/mol. (% C : 75.69 , % H : 8.80 , % O : 15.51)

ESTRUCTURA:



presenta las siguientes propiedades físicas :

PUNTO DE FUSION: 76 - 77° C

ESTADO FISICO: Cristales prismáticos incoloros.

SOLUBILIDAD: Relativamente soluble en agua, soluble en alcoholes de bajo peso molecular y en disolventes orgánicos como petróleo ligero.

1.2 INFORMACION FARMACOLOGICA

El **IBUPROFEN** es un agente antirreumático no esteroide, que posee un alto nivel de actividad tanto analgésica como antiinflamatoria al inhibir la síntesis de prostaglandinas.

El **IBUPROFEN** alcanza una concentración de 8.2 mcg/ml en líquido sinovial, la cual se sostiene por un periodo de 80 a 285 min para luego disminuir rápidamente. Hasta 2½ horas después de su administración la concentración sérica es mayor que la del líquido sinovial, posteriormente esta relación se invierte.

El uso de este producto es a base de composiciones terapéuticas que contienen 400 mg 600 mg y 800 mg del ingrediente activo, para el alivio de la artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, artritis psoriásica en enfermedad articular degenerativa (osteoartritis), espondilitis anquilosante, fibrositis dorsolumbar (lumbago), gota, afecciones dolorosas musculoesqueléticas, afecciones reumáticas no articulares tales como tendinitis, bursitis, dolor bajo de espalda, síndrome agudo del hombro doloroso y lesiones de tejidos blandos como esguinces y torceduras.

Asimismo en dismenorrea primaria, dolor dentario, reducción del sangrado menstrual excesivo asociado con el uso del dispositivo intrauterino, reducción de fiebre y cirugía menor (postepisiotomía, cirugía maxilofacial).

La gran versatilidad del uso del producto debe a que no presenta la desventaja de similares composiciones terapéuticas basadas en fenilbutazona, adrenocorticosteroides o aspirina.

Las ventajas que presenta el **IBUPROFEN** con respecto al ácido acetilsalicílico son :

- menos tóxico
- alto radio terapéutico
- mas estable en presencia de sistemas acuosos, líquidos o gaseosos.
- más soluble en sistemas biológicos
- inhibe la agregación plaquetaria en menor cantidad

Sin embargo el uso de este producto no es recomendado para pacientes con antecedentes de úlcera péptica, sangrado gastrointestinal, insuficiencia renal, hipertensión grave, alteraciones de la coagulación o que estén recibiendo anticoagulantes diuréticos (aspirina, litio, furosemida, metotrexate y coumarina), así como a; mujeres embarazadas, mujeres amamantando, ancianos o a pacientes pediátricos, ya que pueden presentarse reacciones secundarias (de 3 a 9 % de incidencia) como: anemia, dolor epigástrico, náuseas, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, escotomas y alteraciones de la percepción del dolor. Muy rara vez se han presentado vértigos, cefalea, erupción cutánea y creatinina sérica elevada, disminución de la función renal, meningitis aséptica en pacientes con síndrome de lupus eritematoso.

La dosis máxima recomendada es de 3200 mg de **IBUPROFEN** diarios .

Las sales orgánicas e inorgánicas no tóxicas de este ácido también tienen valor antiinflamatorio, analgésico y propiedades antipiréticas. Las sales son estables en sistemas acuosos y se administran oralmente.

El **IBUPROFEN** puede ser formulado terapéuticamente para uso oral, tópico o parenteral, el método preferido de administración es por ósmosis.

En el caso de la composición oral es en forma de tabletas, cápsulas, gránulos efervescentes o líquidos preparados.

Las tabletas se formulan con una sal de **IBUPROFEN** combinada con fécula de maíz como diluyente, al cual se desintegra fácilmente en el estómago y generalmente no aumenta la irritación gástrica.

Los gránulos efervescentes incluyen el **IBUPROFEN** con un agente efervescente como el bicarbonato de sodio o una sal de ibuprofen con ácido tartárico o tartrato de sodio.

La composición líquida para uso oral esta dada en forma de disoluciones y suspensiones.

Las disoluciones pueden ser acuosas u orgánicas en combinación con sacarosa para obtener jarabes.

Las suspensiones incluyen el **IBUPROFEN**, con un agente suspendente, un floculante, colorantes, saborizantes y agua.

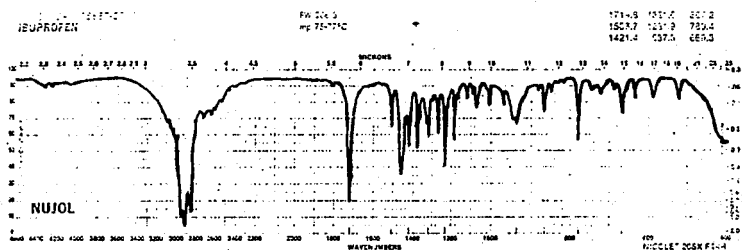
El uso tópico es como ungüento y crema a base de polietilenglicoles solubles en agua, y como lociones incluyen una solución de **IBUPROFEN** en un alcohol alifático de bajo peso molecular con una pequeña proporción de agua.

Los nombres comerciales de este producto son :

NOBFEN, ANFLAGEM, ARTRIL 300, GLUTON, BRUFANIC, MYNISEDIN, ADAM, ROIDENIN, BROFEN, BUBORONE, BUTYLENIN, DOLGIN, EMODIN, NAPACETIN, NOBGEN, EPOBRON, IBUPROCIN, LAMIDON, LIPTAN, MOTRIN, NOBFELON, RUBUGEN.

IL3 ESPECTROS

El IBUPROFEN presenta el espectro infrarrojo que se muestra en el siguiente esquema.



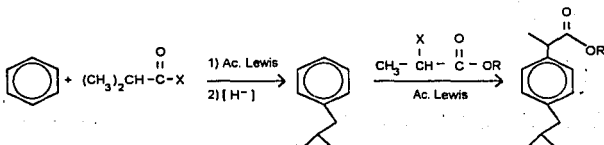
CAPITULO II

SINTESIS DE IBUPROFEN

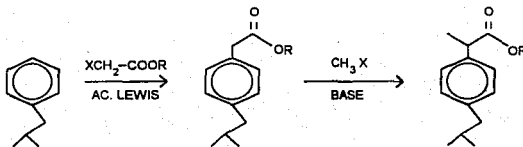
II.1 RUTAS DE SINTESIS PROPUESTAS

El IBUPROFEN [ácido α - (4 - isobutilfenil) propiónico] puede ser sintetizado por tres vías principales.

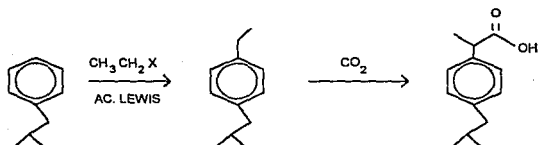
a) .- Generando el isobutilbenceno y uniéndolo a la estructura general del ácido propiónico.



b) .- Uniendo el isobutilbenceno a una estructura que genere el arilacetato y metilando en posición alfa.



c) .- Obtener isobutilbenceno y generar en posición bencílica el grupo ácido.



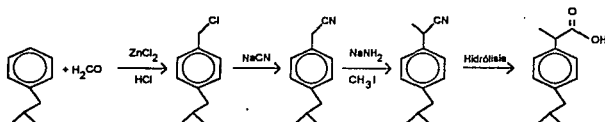
Estas tres vías generales implican múltiples tipos de reacciones en cada caso. Debido a la importancia farmacológica del IBUPROFEN, se han reportado una gran variedad de reactivos y condiciones de reacción para cada paso de estas rutas, inclusive nuevas propuestas.

II.2 RUTAS DE SINTESIS REPORTADAS EN ORDEN CRONOLOGICO

Se describe a continuación, en orden cronológico las reacciones mencionadas encontradas en la literatura.

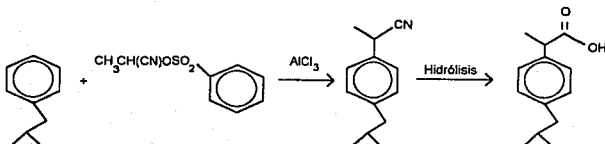
En 1966 se registra la primera patente partiendo de isobutilbenceno ⁽¹⁾ que es seguida por una parte complementaria en 1968⁽²⁾, en estas se reportan seis diferentes rutas de síntesis para obtener IBUPROFEN, las cuales serán tomadas como referencias para el análisis de las siguientes rutas patentadas a partir de 1988.

I.-



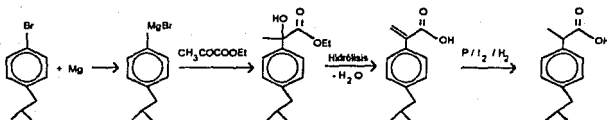
Esta primera síntesis se inicia clorometilando el isobutilbenceno con posterior cianuración del halogenuro, el producto se metila utilizando amida de sodio como base y por último la hidrólisis del grupo nitrilo.

II.-



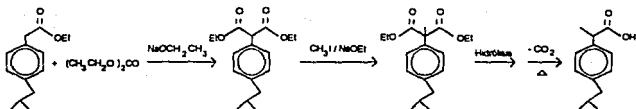
La ruta II presenta la ciano-alkilación del isobutilbenceno con posterior hidrólisis del grupo nitrilo.

III.-



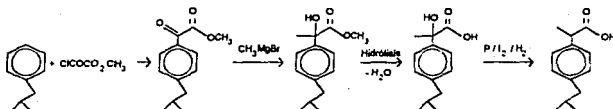
En la ruta III, se forma el reactivo de Grignard con el p-bromoisobutilbenceno que al hacerlo reaccionar con un α - cetoester seguido de hidrólisis, deshidratación y reducción, se obtiene el ácido.

IV.-



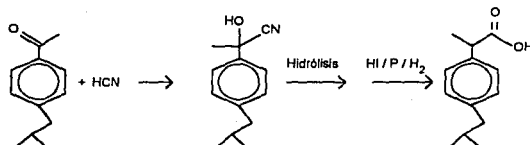
La metilación en posición alfa del 4 - isobutilfenilacetato de etilo se realiza después de ser tratado con carbonato de etilo para garantizar la metilación en posición adecuada, según la reacción IV. Posteriormente hidrólisis y descarboxilación generan el IBUPROFEN.

V.-



La ruta V, expone la acilación del isobutilbenceno seguida de la condensación con un reactivo de Grignard generando un aril derivado del éster propiónico α - hidroxilado, la hidrólisis, deshidratación y reducción de éste, genera el IBUPROFEN.

VI.-

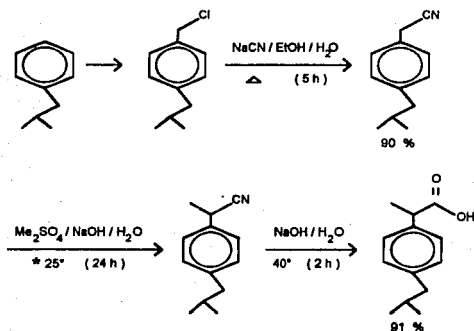


La última secuencia aprovecha el grupo metilo de la p - isobutilacetofenona para evitar la metilación, genera el ácido via formación de cianohidrina y se obtiene el derivado del ácido propiónico.

Estas rutas de síntesis para el IBUPROFEN proponen reacciones que garantizan buenos rendimientos, sin embargo, las siguientes síntesis estudian nuevas condiciones de reacción para optimizar la obtención del producto en cuestión.

En 1978 se publican rutas de síntesis con esquemas generales similares a las anteriores, proponiendo nuevas reacciones intermedias, así mismo, nuevas rutas para obtener el IBUPROFEN.

I.1.-

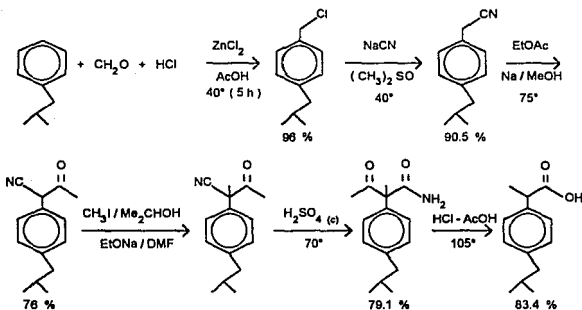


* Todas las temperaturas se reportan en Grados Celsius

Esta primera secuencia ⁽⁹⁾ es similar a la ruta I, usando en la metilación sulfato de metilo con buen rendimiento.

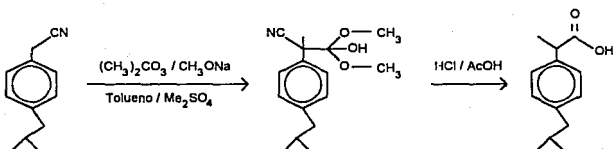
La metilación también se realiza después de condensar un grupo acetil con p - cianometilisobutilbenceno para dirigir la condensación en posición alfa y obtener el ácido α - (4 - isobutilfenil) propiónico, después de una hidrólisis como se presenta en la ruta VII. ⁽⁴⁾

VII .-



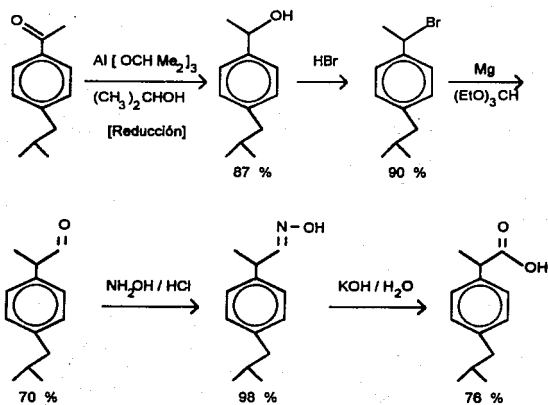
Con previa α - alcoxycarbonilación se realiza la metilación en posición adecuada. ⁽⁵⁾

VII - a .-



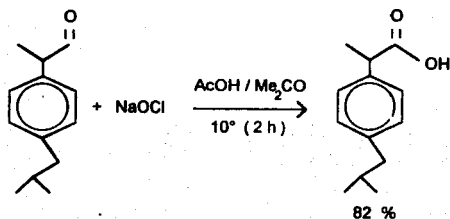
Si se parte de una cetona se tendrá el grupo metilo en posición adecuada y solo habrá que llegar al ácido, lo cual puede ocurrir reduciendo la cetona y luego obtener el aldehído que se oxida para obtener el IBUPROFEN. ⁽⁶⁾ Este es un esquema semejante a la ruta VI, cambiando la vía de obtención del grupo ácido.

VIII.-

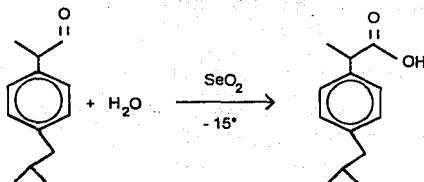


Para oxidar el aldehído se presentan tres alternativas:

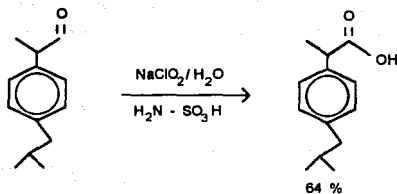
VIII-a. 7



VIII - b .-(8)

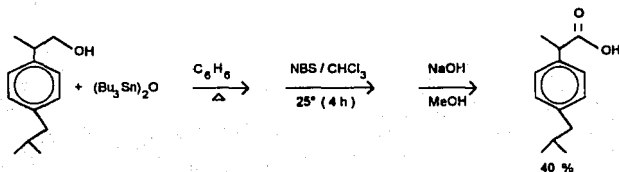


VIII - c .-(9)



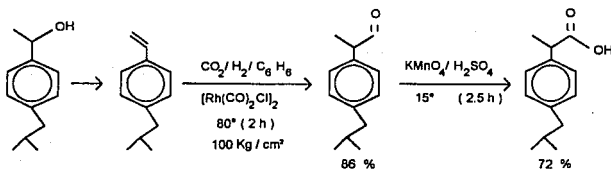
La formación del ácido a partir de un alcohol se realiza deshidratando éste y funcionalizando la doble ligadura obtenida al ácido correspondiente.⁽¹⁰⁾

VIII - d .-



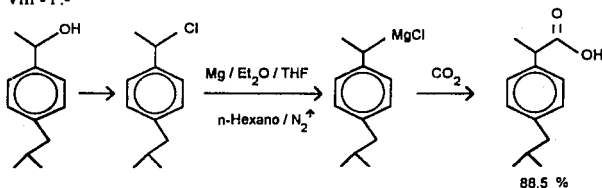
o introduciendo un carbono más y posterior oxidación⁽¹¹⁾:

VIII - e .-



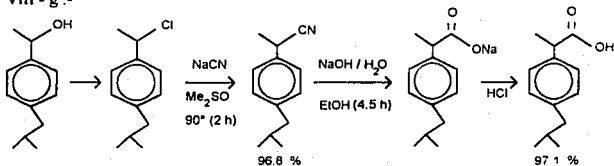
También se realizan reacciones para generar el grupo ácido a partir del alcohol por sustitución, formando un reactivo de Grignard y condensándolo con dióxido de carbono ⁽¹²⁾:

VIII - f .-



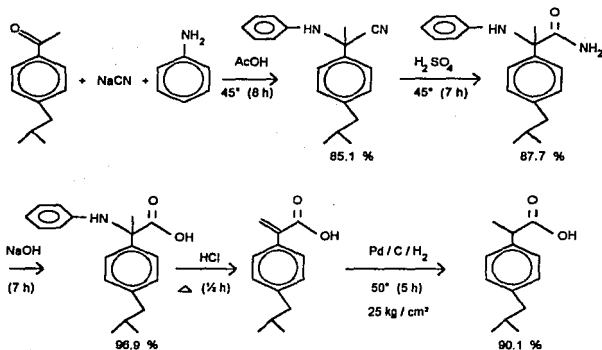
Sustituyendo el grupo hidroxilo por cloro, cianurando e hidrolizando como se muestra en la siguiente secuencia ⁽¹³⁾:

VIII - g .-



Por otro lado.

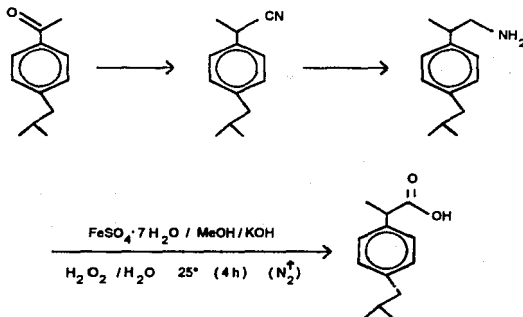
IX.-



En la ruta IX se obtiene el grupo ácido cianurando la p - isobutilacetofenona en presencia de anilina, la reducción e hidrólisis posterior llevan al ácido ⁽¹⁴⁾ Esta ruta es semejante a la VI, cambiando condiciones de reacción.

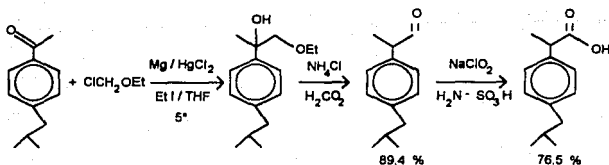
A partir del grupo nitrilo se obtiene el grupo ácido formando como productos intermedios amida y amina, que finalmente forman IBUPROFEN ⁽¹⁵⁾ (secuencia IX - a).

IX - a .-



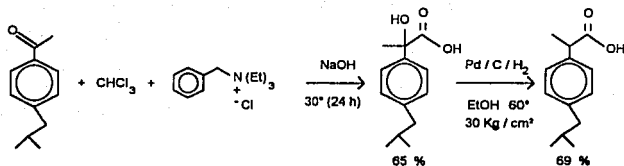
Así también se obtiene el ácido por reacciones de condensación de dos o más compuestos.

X.-

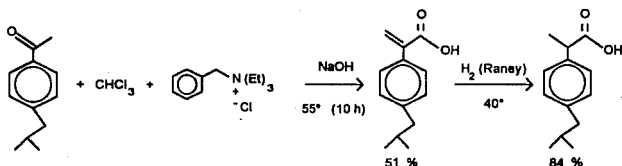


La condensación de la p - isobutilacetofenona con un reactivo de Grignard (ruta X), genera un hidroxiéter que por hidrólisis y oxidación se obtiene el IBUPROFEN. ⁽¹⁶⁾

XI.-

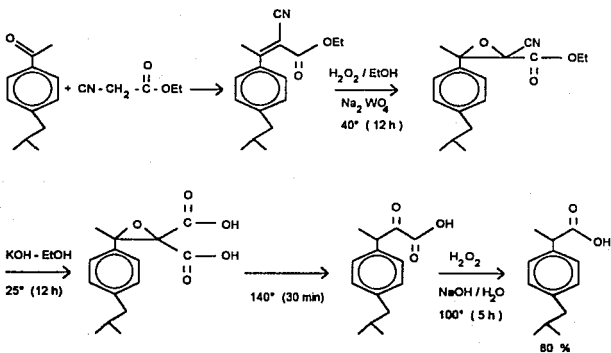


XI.1.-

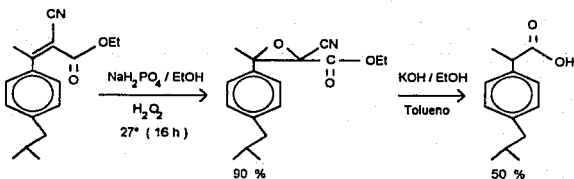


Las reacciones anteriores presentan la condensación de la p - isobutilacetofenona con cloroformo en presencia de sales de amonio para dar un intermediario que por reducción genera el derivado del ácido propiónico. ^{(17) (18)}

XII.-

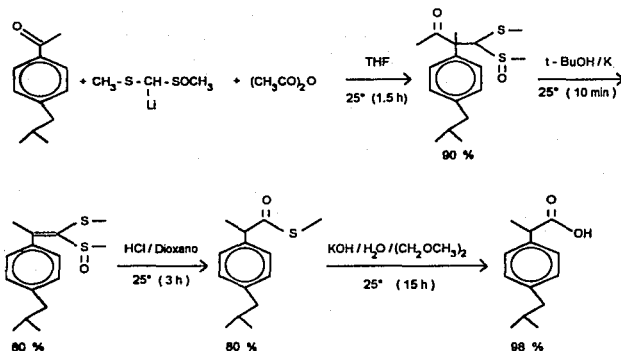


XII - a.-



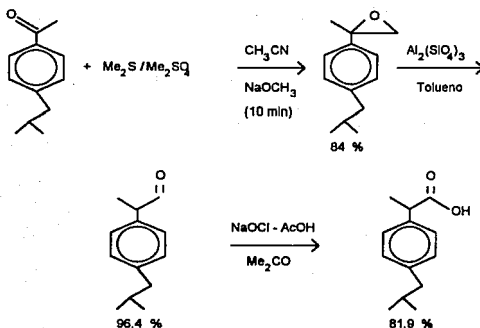
La condensación de la p - isobutilacetofenona con α -cianoéster genera un compuesto carbonílico α -ciano- α,β -insaturado que por epoxidación e hidrólisis se obtiene el IBUPROFEN, ⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾ según muestran las rutas anteriores.

XIII.-



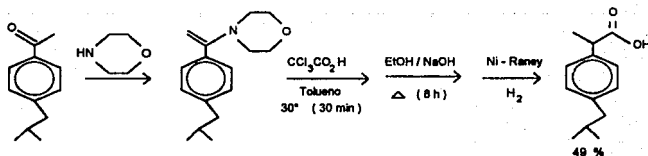
La ruta XIII expone una condensación de la cetona con un equivalente de formaldehído (sulfoxitiocetal) e hidrólisis subsecuente genera el IBUPROFEN. (21)

XIV .-



La p - isobutilacetofenona al reaccionar con metóxido de sodio en presencia de cianuro de metilo y trimetilsulfonio-metosulfato genera un intermediario epóxico que se oxida para generar IBUPROFEN ⁽²²⁾ reacción XIV.

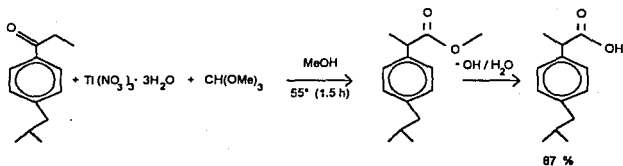
XV .-



La ruta XV propone la formación del ácido via enamina.⁽²³⁾

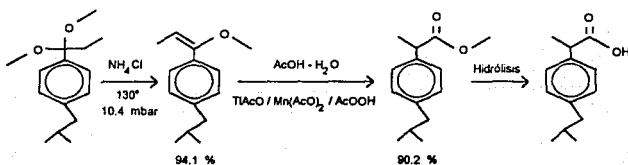
Con un esquema completamente diferente al anterior se expone la ruta XVI que demuestra la transposición de la p - isobutilfenilpropanona en presencia de nitrato de talio III. (24)

XVI.-

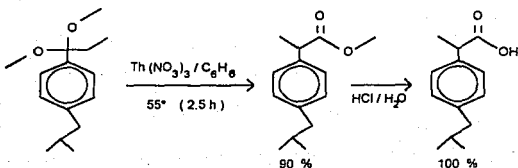


Las rutas XVI.1⁽²⁵⁾ y XVI.2⁽²⁶⁾ presentan la transposición del gem-diéter (cetal) con sales inorgánicas de talio III y de torio III para generar el éster que por hidrólisis se genera el IBUPROFEN.

XVI.1.-

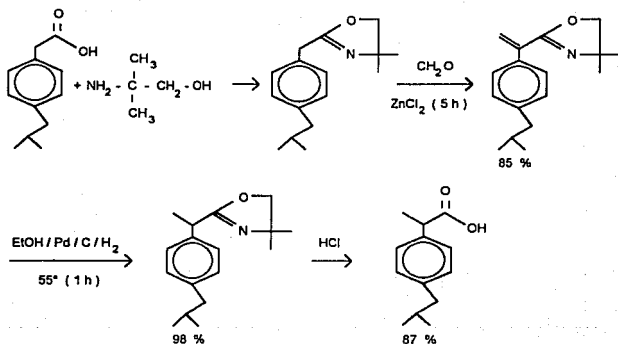


XVI.2.-



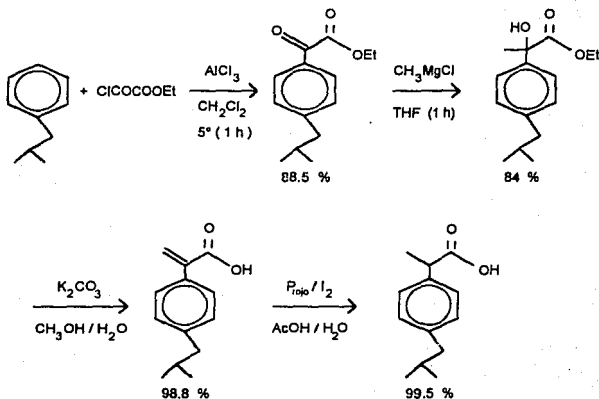
Con un esquema semejante al de la ruta IV, la ruta XVII presenta la obtención de la 2-oxazolina para garantizar la formación del carbanión en posición alfa y hacer la metilación de manera precisa, la reducción de la doble ligadura y la hidrólisis de la 2-oxazolina genera el IBUPROFEN. ⁽²⁷⁾

XVII.-



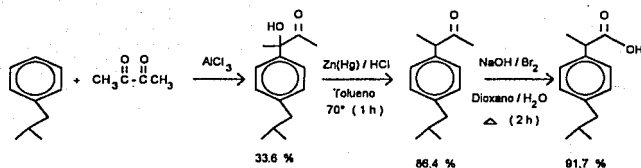
Similares a la ruta V se presentan las siguientes síntesis.

V.1 .-



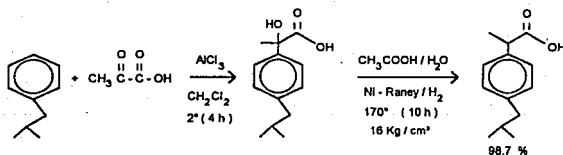
Esta ruta muestra la acilación del isobutilbenzeno con un halogenuro de un α cetoéster, el producto se condensa con un reactivo de Grignard para dar un intermediario que por hidrólisis y reducción se obtiene el derivado del ácido propiónico. (28)

XVIII.-



Para evitar la alquilación del α - cetoester, la reacción XVIII propone una acilación del isobutilbenceno con α - dicetona con posterior hidrólisis y reducción. (29)

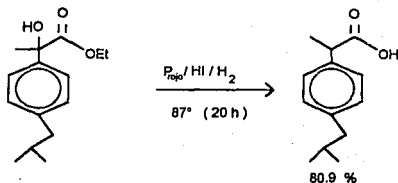
XIX.-



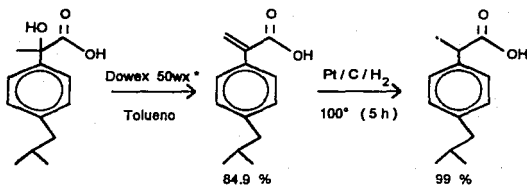
La acilación del isobutilbenceno también se puede llevar a cabo con α - cetoácido generando α - hidroxiaácido que al reducirse genera IBUPROFEN como se muestra en la ruta XIX. (30)

Para la reducción del α - hidroxiaácido se proponen tres opciones.

XIX-a.- (31)

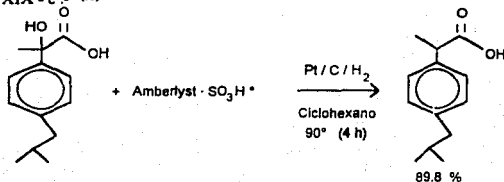


XIX-b.- (32)



* = Resina ácida de intercambio catiónico.

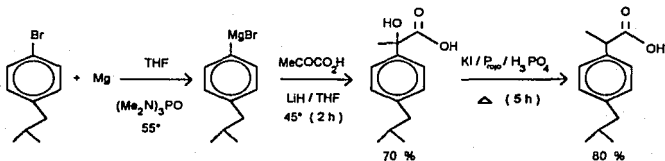
XIX-c.- (33)



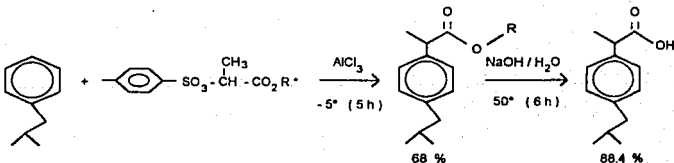
* = Resina ácida de intercambio catiónico.

Con un esquema semejante a la ruta III, la siguiente ruta utiliza hidruro de litio como base. (34)

III.1 .-



XX .-

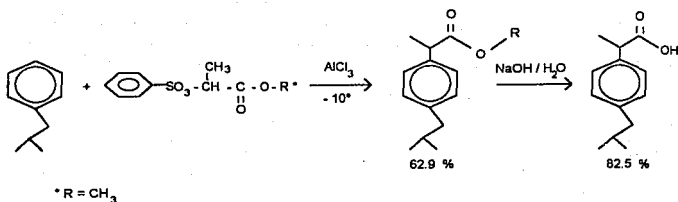


(36) * $\text{R} = \text{CH}_3$

(36) Si $\text{R} = \text{H}$ [145° (4 h)] en $\text{AlCl}_3 / (\text{CHCl}_2)_2$ el rendimiento es de 87 %

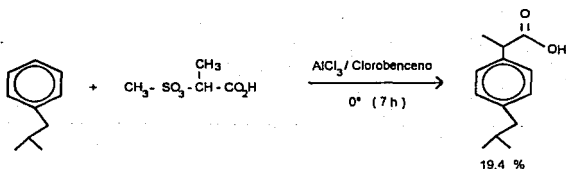
(37) Si $\text{R} = \text{H}$ [-5° (6 h)] en AlCl_3 el rendimiento es de 5 %

XX.1.-



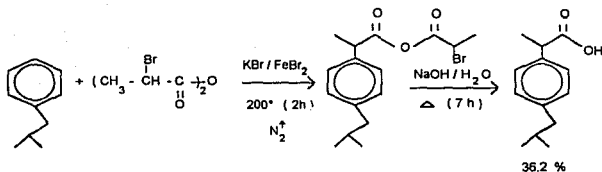
(38) Si $\text{R} = \text{H}$ el rendimiento es de 65.9 %

XX.2.- (39)



Estas tres últimas reacciones presentan la alquilación directa del areno utilizando un ester sulfónico convenientemente sustituido para obtener el derivado del ácido propiónico, las condiciones de reacción marcan los rendimientos de las rutas.

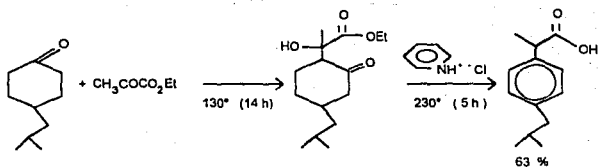
XXI.-



La alquilación directa del areno también ha sido informada con el α -bromoanhidropropiónico, con posterior hidrólisis se obtiene el IBUPROFEN como lo muestra la ruta XXI. (40)

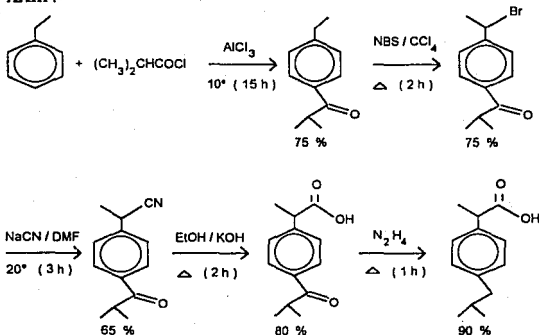
Con un esquema completamente distinto a los anteriores se muestran las siguientes tres rutas.

XXII.-



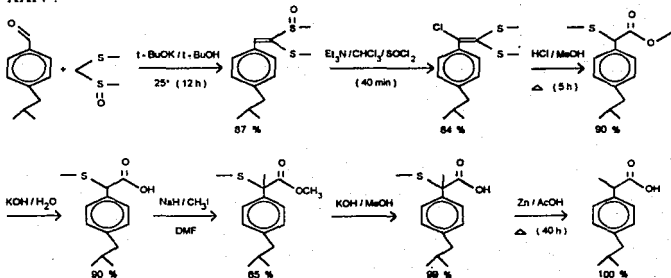
Haciendo condensación de la 4-isobutilciclohexanona con un α -cetoéster y posterior deshidrogenación se forma la resonancia del anillo. (41) Ruta XXII.

XXIII.-



La ruta anterior inicia acilando el etilbenceno para posterior reducción con hidracina, por otro lado para formar el ácido se broma el etilo, se cianura y hidroliza. ⁽⁴²⁾

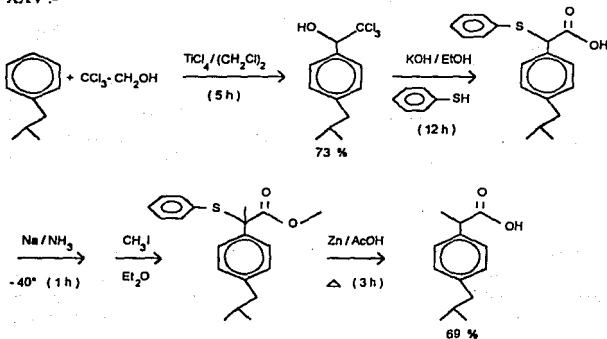
XXIV.-



La condensación de un equivalente de formaldehído con p - isobutilbenzaldehído dirige la metilación a la posición α , el tioéster se elimina con una hidrólisis. ⁽⁴³⁾

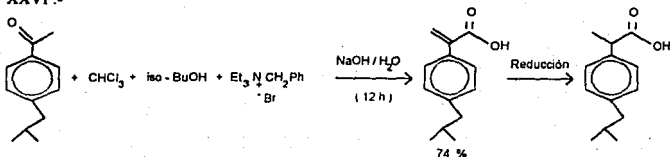
En 1979 las rutas de síntesis reportadas presentan secuencias similares a las presentadas, cambiando tan solo condiciones de reacción o alguna reacción intermedia alternativa como es el caso de la ruta XXV semejante a la ruta IV, proponiendo la alquilación del isobutilbenceno y posterior reacción con el tiofenol para generar un intermediario que limita la metilación en posición α , la hidrogenación del producto produce IBUPROFEN. (44)

XXV.-



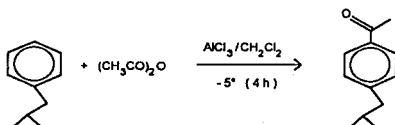
La formación del ácido α - (4 - isobutilfenil) acrílico a partir de p - isobutilacetofenona, se realiza en medio alcalino via carbeno, el producto se hidrogena. (45) Ruta XXVI. Para formar IBUPROFEN.

XXVI.-



Por otro lado la acilación del isobutilbenceno con anhídrido acético genera p - isobutilacetofenona que es materia prima de todas las síntesis semejantes a la ruta VI. ⁽⁴⁶⁾

VI-a .-

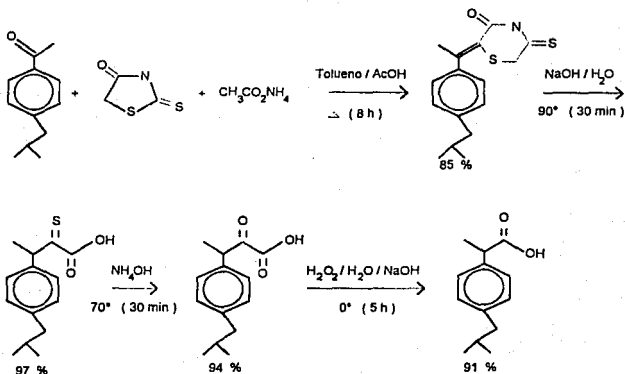


Tomando como materia prima el producto anterior se genera el alcohol, se sustituye el grupo hidroxilo por un halógeno, se forma el reactivo de Grignard y se condensa con bióxido de carbono ⁽⁴⁷⁾ (ver secuencia VIII - f)

En este mismo año se publica la oxidación del α - (4 - isobutilfenil) propanal con agua oxigenada en presencia de óxido de selenio a 35° para obtener 86% del IBUPROFEN ⁽⁴⁸⁾ similar a la secuencia VIII - b, también la oxidación se realiza en presencia de nitrato de plata con $\text{pH} = 6$. ⁽⁴⁹⁾

Por último la ruta XXVII. ⁽⁵⁰⁾ Inicia con p-isobutilacetofenona para formar un α -cetoácido que es un intermediario en la síntesis de IBUPROFEN.

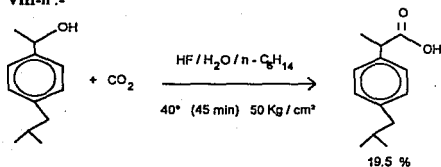
XXVII.-



En 1980 las síntesis patentadas son las siguientes.

Una secuencia idéntica a la ruta I ⁽⁵¹⁾ El 1-hidroxi-1-(4 - isobutilfenil) etano se carboxila en presencia de ácido fluorhídrico y agua generando IBUPROFEN. Reacción VIII - h. ⁽⁵²⁾

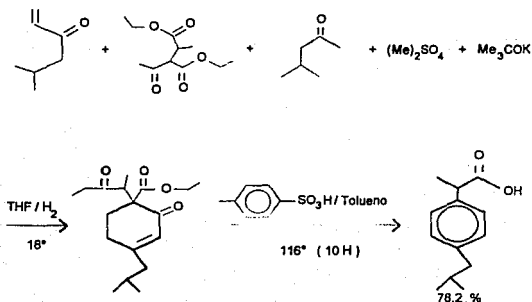
VIII-h .-



La transposición de la p - isobutilfenilpropanona con sal de talio III en acetona, es reportada de nuevo, ⁽⁵³⁾ (ver ruta XVI).

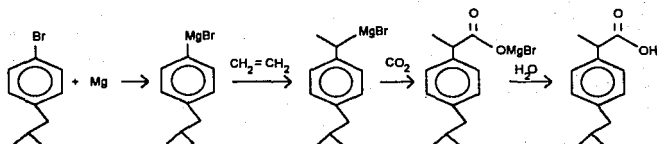
Para terminar las síntesis reportadas en este año, se expone la adición de Michael para generar el ciclo, con deshidrogenación se genera la resonancia. Ruta XXVIII. ⁽⁵⁴⁾

XXVIII .-



En 1981 solo se reporta una ruta de síntesis, la cual es una condensación del etileno y dióxido de carbono a un reactivo de Grignard, es una secuencia semejante a la ruta III.⁽⁶⁵⁾

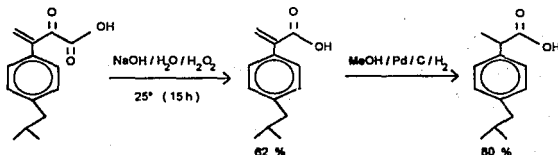
III.2 .-



En 1982 no hay rutas de síntesis nuevas, las que se reportan solo hacen cambios en las condiciones de algunas reacciones intermedias de las rutas ya mencionadas.

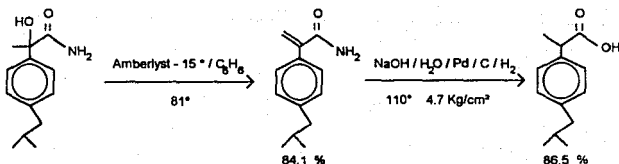
La hidrólisis, oxidación y reducción de un α - cetoácido - β , γ - insaturado genera el IBUPROFEN. Reacción XXIX. ⁽⁵⁶⁾

XXIX .-



Paralelamente la reacción XXX presenta la deshidratación de α - hidroxiamida con resinas de intercambio iónico⁽⁵⁷⁾.

XXX .-

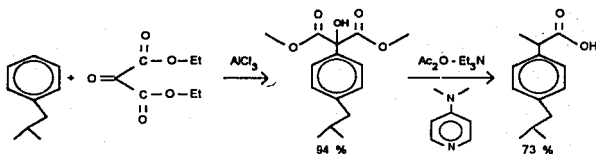


La transposición de la p - isobutilfenilpropanona se muestra ahora con acetato de plomo en ácido perclórico, el rendimiento de esta ruta es de 73 %, menor que el de la transposición con nitrato de talio tres. ⁽⁵⁸⁾ (ver ruta XVI).

El α - (4 - isobutilfenil) propanal es uno de los intermediarios en la ruta VIII, así que la oxidación de éste es una de las reacciones que se estudian con frecuencia, en este año se reporta la oxidación con clorito de sodio y urea en medio ácido a 80° C para obtener el 87 % del ácido.⁽⁵⁹⁾

Con el mismo esquema de la síntesis de la ruta IV se expone la acilación del isobutilbenceno con α - cetoacetato de etilo y el producto se metila con anhídrido acético en presencia de aminas terciarias ⁽⁶⁰⁾

XXXI .-

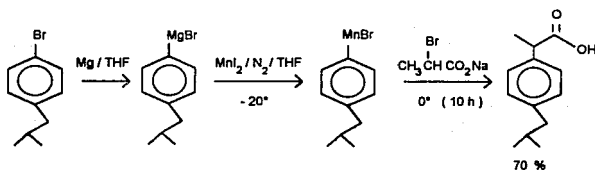


En 1983 las rutas reportadas son las siguientes.

Similar a la ruta general III aparecen dos rutas; en la primera el reactivo de Grignard se prepara con un cloruro de arilo y la condensación con α - bromopropionato de etilo en cloruro níqueloso para obtener 50 % del α - (4 - isobutilfenil) propionato de etilo.⁽⁶¹⁾

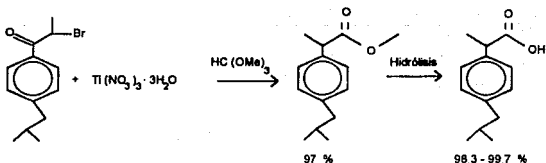
En la segunda ruta, el reactivo Grignard se hace con un bromuro de arilo luego un cambio de metal en el reactivo de Grignard y se condensa con α - haloéster inorgánico, según la reacción III.3.⁽⁶²⁾

III.3 .-



Las transposiciones de la p - isobutilfenilpropanona se realizan de nuevo con nitrato de talio III pero ahora α - halogenada, generando mejores rendimientos que la reacción XVI⁽⁶³⁾:

XXXII .-

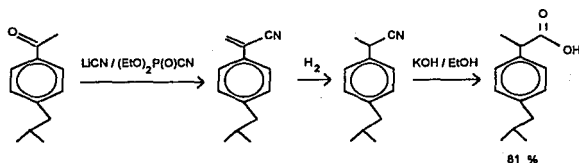


La ruta I presenta una secuencia que usa materia prima accesible, es por esto que las patentes con esta ruta aparecen con frecuencia.⁽⁶⁴⁾

En 1984 las patentes publicadas son :

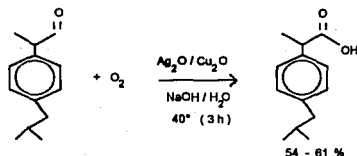
Aparece de nuevo la ruta VI, la cianuración del grupo ceto se realiza en presencia de un cianofosfonato, ⁽⁶⁵⁾ ruta VI.1.

VI.1 .-



La oxidación del α - (4 - isobutilfenil) propanal se realiza con hidroxilamina en medio ácido ⁽⁶⁶⁾ como en la ruta VIII y en presencia de oxígeno molecular con óxidos metálicos en medio básico. Ruta VIII - i. ⁽⁶⁷⁾

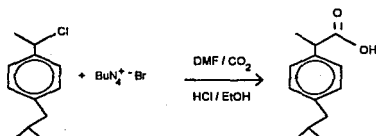
VIII - i -



La ruta anterior muestra un intermediario de la ruta VIII y la siguiente secuencia al 1- (4 - isobutilfenil) - 1 - cloroetano, que es también un intermediario de esta ruta.

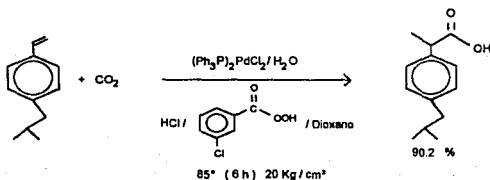
La electrocarbonilación del 1 - (4 - isobutilfenil) - 1 - cloroetano se realiza en presencia de bromuro de N - tetrabutilamonio, ⁽⁶⁸⁾ Reacción VIII - j.

VIII - j .-



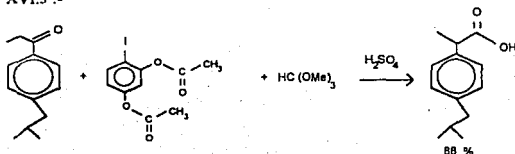
La carbonilación del p - isobutilestireno se realiza en presencia de un complejo de paladio y la oxidación del aldehído con un peróxido como se muestra en la siguiente ruta. ⁽⁶⁹⁾

VIII - k .-



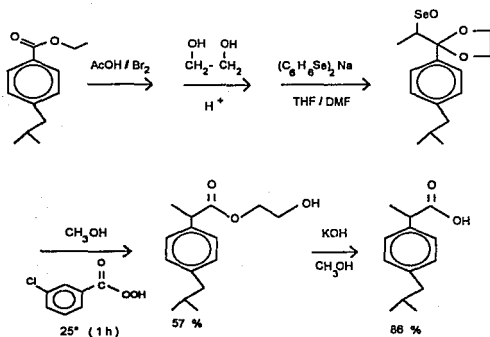
De nuevo la transposición de la p - isobutilfenilpropanona ahora en presencia de yodo molecular y bromuro de cinc en metanol ⁽⁷⁰⁾ o también sin sales inorgánicas, ⁽⁷¹⁾ (Ruta XVI.3).

XVI.3 .-



La alquilación de p - isobutilbenzoato de etilo se hace en posición alfa, de manera diferente a las rutas expuestas. (72) Ruta XXXIII.

XXXIII .-

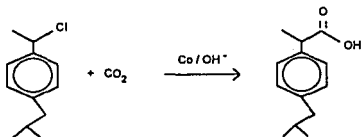


En 1985 las rutas publicadas son las siguientes :

Siguiendo el esquemas de la ruta VIII se publica una secuencia en donde la p - isobutilfenilpropanona se forma a partir del isobutilbenceno con cloruro de acetilo en presencia de un ácido de Lewis, el producto es reducido al alcohol. A partir de este, por sustitución se obtiene el derivado clorado, este último es cianurado e hidrolizado para llegar al ácido propiónico. (73)

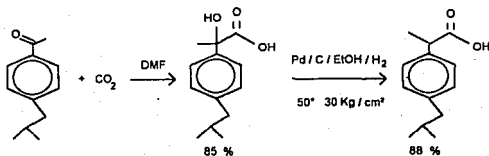
Si la formación del ácido, (caso anterior) no se obtiene por cianuración, puede hacerse a partir del derivado clorado con dióxido de carbono en medio básico usando cobalto como catalizador. (74)

VIII-1 .-

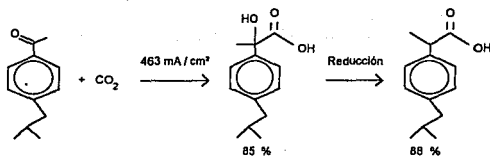


Partiendo de la p - isobutilacetofenona, puede generarse el grupo ácido con carbonilación y posterior reducción. Ruta XXXIV, (75) y XXIV - a. (76)

XXXIV .-



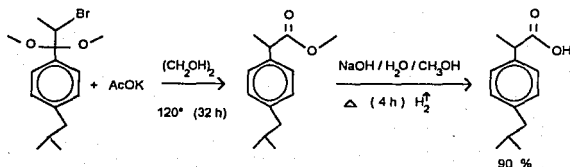
XXXIV-a .-



El α - (4 - isobutilfenil) - α - oxo-acetato de etilo, que es un intermediario en la reacción V.1, es metilado con ioduro de metilmagnesio en tolueno a bajas temperaturas. (77)

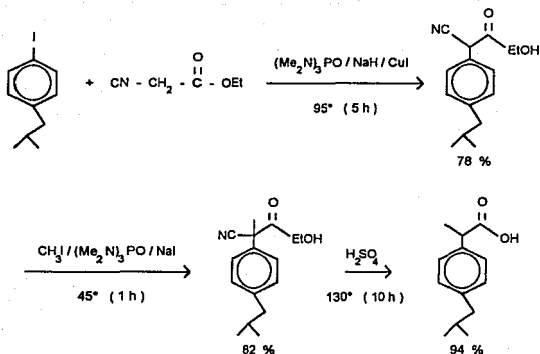
La trasposición del gem-dieter (un cetal), al ser bromado da rendimientos parecidos a la ruta XVI.2, en donde no hay halogeno. (78)

XXXV .-



Por otro lado.

XXXVI.-

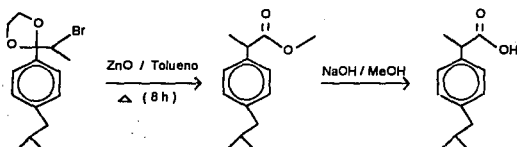


La ruta anterior es una cianoalquilación del p - isobutiliodobenceno en medio fuertemente básico, la alquilación del producto se realiza utilizando yoduro de metilo y de nuevo en medio básico fuerte para formar al carbanión, con hidrólisis y descarboxilación se obtiene el IBUPROFEN. (79)

En 1986 aparecen las siguientes rutas.

De nueva cuenta la transposición del cetal halogenado ⁽⁸⁰⁾ como en la reacción XXXII, usando carbonato de calcio como catalizador, también la transposición de un derivado del dioxalano halogenado en presencia de óxido de cinc.⁽⁸¹⁾

XXXII.1 .-



Se publica una transposición ⁽⁸²⁾ de la *p* - isobutilfenilpropanona en las mismas condiciones que se dan en la referencia (70), y la transposición de la cetona diclorada ⁽⁸³⁾ y la cetona clorada ⁽⁸⁴⁾ en presencia de hidróxido de sodio acuoso en xileno.

La oxidación del *p* - isobutilfenilpropanal es reportada en presencia de ácido fosfórico e hipoclorito de sodio para obtener el grupo ácido ⁽⁸⁵⁾ así mismo para obtener el grupo ácido se genera un grupo carbonilo con electricidad a partir del 1 - cloro 1 - (4 -isobutilfenil) etano, en medio orgánico con complejo de níquel y sal de amonio.⁽⁸⁶⁾

En 1987 no hay rutas nuevas, las patentadas solo reportan modificaciones a las reacciones intermedias:

La oxidación del α - (4 - isobutilfenil) propanal (reacción VIII - i) se patenta en presencia de oxígeno molecular y sales cobaltosas y manganosas ⁽⁸⁷⁾ con 92 % de rendimiento. Las sales pueden ser también de magnesio.⁽⁸⁸⁾

La carbonilación del 1 - hidroxí - 1 - (4 - isobutilfenil) etano, (ruta VIII - h) también se realiza con monóxido de carbono, hidrógeno molecular e ioduro de rodio III ⁽⁸⁹⁾ o este último cambiado por un complejo de plomo.⁽⁹⁰⁾

Por otro lado y siguiendo la ruta XXXII que describe la transposición de un α - halocetal con nitrato de talio III, se reporta una patente ⁽⁹¹⁾ que señala la presencia de ácido perclórico.

Como la reacción XXXVI, la cianometilación del p - isobutiliodobenceno en medio básico se realiza también con dinitrilometano en presencia de acetato de plomo, para después hidrolizar y descarboxilar pues genera IBUPROFEN con rendimiento del 70 %. ⁽⁹²⁾

En 1988 las rutas publicadas son las siguientes :

En el esquema de la ruta III.2 en donde el reactivo de Grignard se condensa con etileno y posterior carbonilación, en esta patente, ⁽⁹³⁾ la condensación del reactivo de Grignard se realiza con un halogenuro insaturado, que finalmente con ozonólisis genera el IBUPROFEN.

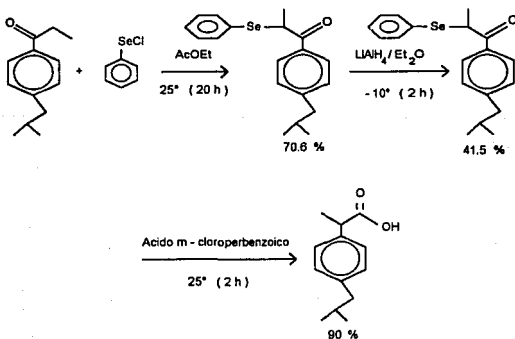
Tomando como materia prima la p-isobutilacetofenona se reporta una ruta idéntica a la VIII-g, la reducción de la cetona se realiza con cianohidruro de boro y sodio en etanol con ácido clorhídrico. ⁽⁹⁴⁾

La obtención del IBUPROFEN se puede realizar por electrosíntesis del 1-(4 - isobutilfenil) -1- cloroetano con catalizador de níquel y tetrametilurea para dar 85 % de rendimiento. ⁽⁹⁵⁾

El estudio de la oxidación del 2 - (4 - isobutilfenil) etanol es frecuente en este año y también aparece una patente. ⁽⁹⁶⁾

Las transposiciones son de estudio frecuente, se reporta la transposición de 4 - isobutilpropiofenona idéntica a la ruta XVI-3, ⁽⁹⁷⁾ también en presencia de un cloruro de fenilselenio en sistema reductivo como lo muestra la ruta XVI-4. ⁽⁹⁸⁾

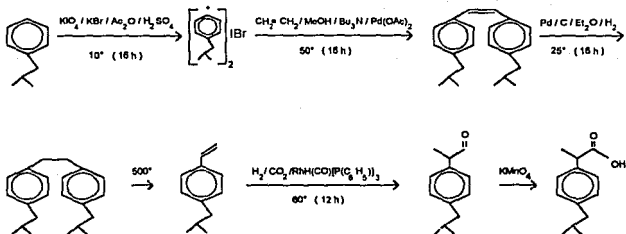
XVI.4



La transposición de 2 - cloro - 1 - (4 - isobutilfenil) propanona en presencia de cetona. ⁽⁹⁹⁾

Por otro lado.

XXXVII .- (100)



La carbonilación del p-isobutilfeniltestireno también puede llevarse a cabo en presencia de óxido de paladio, trifenilfosfina, ácido clorhídrico en metanol y óxido de cinc, la presión de dióxido de carbono es de 75 Kg/cm^2 Para dar 93.3 % de IBUPROFEN. (101)

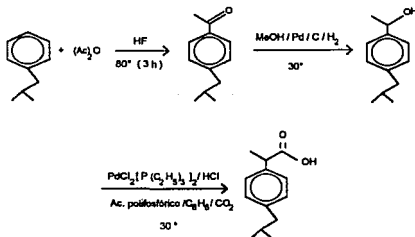
En 1989 la ruta XXXVII es reportada sin ningún cambio. (102)

En este mismo año, se propone una ruta semejante a la VIII-c, la formación del p-isobutiltestireno es a partir del isobutilbenceno con etileno y un metal alcalino, (103) así mismo, con el esquema de la ruta VIII-j formando el 1 - cloro - 1 - (4 - isobutilfenil) etano a partir de isobutilbenceno y acetaldehído en presencia de cloruro de cinc en medio ácido. (104)

Por último la oxidación del 1 - (4 - isobutilfenil) etanol con monóxido de carbono en presencia de cloruro plumboso, trifenilfosfina y cloruro de calcio en medio ácido. (105) Ruta semejante a la referencia 92.

En 1990 la formación de la p-isobutilacetofenona se realiza a partir de isobutilbenceno con anhídrido acético, la reducción de la cetona con hidrogenación catalítica y por último la carbonilación del alcohol siguiendo el esquema que muestra la ruta VIII-h, ⁽¹⁰⁶⁾ (Ruta VIII.1).

VIII.1 .-

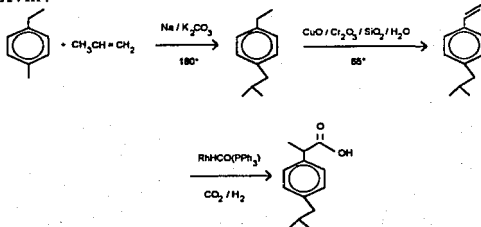


La carbonilación del alcohol intermediario se realiza también en presencia de ácido sulfhídrico y compuestos de rodio. ⁽¹⁰⁷⁾

La transposición de la 1-cloroetil-isobutilfenilcetona se realiza por irradiación en presencia de acetona. ⁽¹⁰⁸⁾

Tomando p - etiltolueno como materia prima se presenta la siguiente síntesis. ⁽¹⁰⁹⁾:

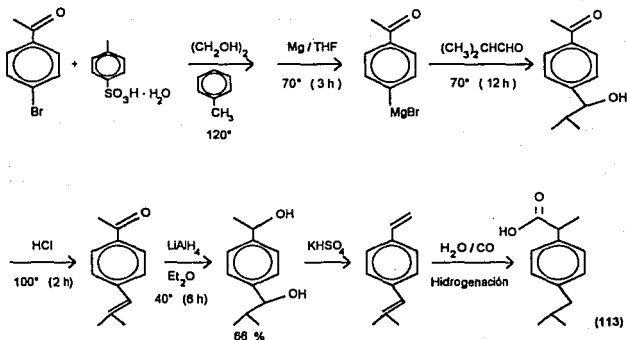
XXXVIII .-



La carbonilación del p - isobutilestireno se realiza también en presencia de complejos de paladio en medio ácido con un rendimiento del 100%. ⁽¹¹⁰⁾

En 1991 las rutas expuestas son :

XXXIX.-

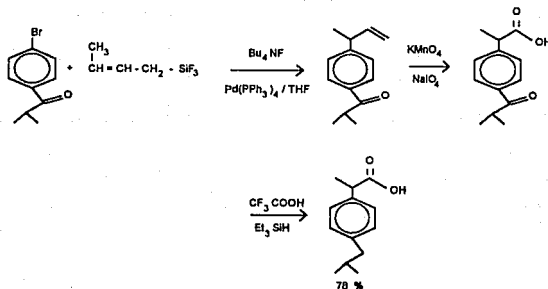


En la ruta XXXIX, ⁽¹¹¹⁾ el radical isobutil se introduce al anillo con un reactivo de Grignard, generando un alcohol con deshidratación y reducción posterior. El grupo ácido se genera como en otras rutas, por reducción de la cetona y posterior carbonilación.

Por otro lado, la formación del grupo ácido en isobutilbenceno, se realiza teniendo el derivado clorado y carbonilando en presencia de complejos de paladio con 94% de rendimiento, ⁽¹¹²⁾ u oxidando 2 - isobutilfenilpropanal con agua oxigenada y ácido bromhídrico en dióxano con 82 % de rendimiento,⁽¹¹³⁾ para aumentar el rendimiento a 94% se propone la oxidación con clorito de sodio, ácido cloroso y dióxido de cloro. ⁽¹¹⁴⁾

La reacción del aldehído con hidroxilamina y posterior tratamiento con hidróxido de sodio y cloruro de potasio e hidrólisis genera también IBUPROFEN. ⁽¹¹⁵⁾

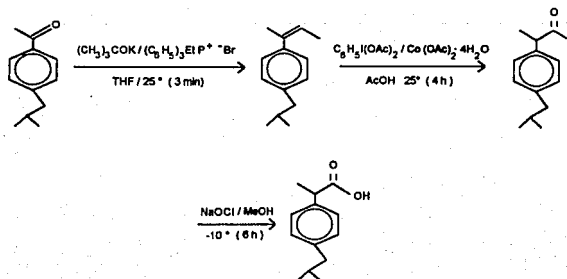
XL.-



La ruta XL, ⁽¹¹⁶⁾ presenta una condensación de un haluro de arilo con un trifluoruro de silano para generar un alqueno que por oxidación genera el ácido.

Partiendo de la p - isobutilacetofenona también via condensación se genera el isómero más estable del intermediario insaturado de la reacción XL.I. ⁽¹¹⁷⁾

XLI.-



Para 1992 solo se presentan dos patentes que proponen una hidrogenación catalítica del ácido 4 - isobutilfenilpropanóico. ⁽¹¹⁸⁾ ⁽¹¹⁹⁾

En el primer semestre de 1993 se ha presentado la siguiente información :

La formación del 2 - (p-isobutilfenil) propano a partir de p - isobutilfenol via boranos. ⁽¹²⁰⁾

La transposición del 1-cloro-etil-(p-isobutilfenil) cetona por radiación. ⁽¹²¹⁾

Se presenta también el tratamiento con oxígeno a altas presiones del p - isobutiletilbenceno para generar α - (isobutilfenil) etilhidroperóxido. ⁽¹²²⁾

Por último, la hidrogenación del ácido α - (isobutilfenil) acrílico en presencia de cloruro de renio y amina terciaria. ⁽¹²³⁾

CONCLUSIONES

Las rutas informadas se adaptan a esquemas generales de síntesis que de hecho son los propuestos en la primera patente reportada en 1966,⁽¹⁾ posteriormente se informan algunas modificaciones de condiciones de reacción y de reactivos así como de intermediarios.

De lo que destaca como novedoso de las rutas clásicas es que en 1978, se proponen transposiciones de la p-isobutilpropanofenona así como la generación de aromaticidad en una ciclohexanona y en 1980 una adición de Michael partiendo de reactivos de cadena abierta para generar ciclos aromáticos.

En 1978 se reportan 48 rutas siendo el mayor número de rutas reportadas en todos los años.

El país que más patentes reporta (85 de 127) es Japón, aunque la mayoría son solo cambios a las rutas ya patentadas.

La ruta I, que parte del isobutilbenceno como la gran mayoría, es la más estudiada debido a que presenta una gran variedad de caminos con materias primas accesibles y condiciones de reacción razonables, además los rendimientos son aceptables para realizar esta ruta a escala industrial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nicholson, J.S.; Adams, S.S. (Boots Pure Drug Co. L.t.d.)
Compositions and methods for treating symptoms of inflammations, pain and fever.
England.
3,228,831, 11 Jan 1966,
US Appl. 167,941, 22 Jan 1962
2. Nicholson, J.S.; Adams, S.S. (Boots Pure Drug Co. L.t.d.)
Phenylpropionic acids. England
3,385,886, 28 May 1968
US Appl. 296,914, 23 Jul 1963
3. Sabatini, M.
 α -[p-[Ethyl-(and isobutyl)]phenyl] propionic acid. Japan.Kokai
76,122,036, 25 Oct 1976
Ital. Appl. 75/22,344, 15 Apr 1975
4. Yamada, Y. (Mitsui Toatsu Chemicals, Inc.)
2-p-Isobutylphenylpropionic acid. Japan.Kokai
78 63,344, 06 Jun 1978
Appl. 76/137,223, 17 Nov 1976
5. Vila Pahi, F. X.; Abello Riera, F.; Canicio Chimeno, J. A. (Ricorvi S.A.)
2-(4'-Isobutylphenyl)propionic acid. Span.
464,905, 01 Sep 1978
Appl. 09 Dec 1977.
6. Sabatini, M.
 α -Phenylpropionic acid derivatives. Japan.Kokai
77,131,553, 04 Nov 1977
Ital. Appl. 76/22,610, 23 Apr 1976.

7. Okazaki, T.; Sakamoto, T.; Nagayama, I.; Kutsuma, T. (Ota Pharmaceutical Co., Ltd.)

2-(4'-Isobutylphenyl)propionic acid. Japan. Kokai

78 18,534, 20 Feb 1978

Appl. 76/92,296, 04 Aug 1976

8. Quadro, G.

Propionic acid derivatives. Swiss

605,545, 29 Sep 1978

Appl. 75/10,465, 12 Aug 1975.

9. Buchowiecki, W.; Chachula, S.; Kotlicki, S.; Zajac, H.; Zjawiony, J. (Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne "Polfar")

α -Phenylpropionic acid derivatives. Pol.

93,841, 31 Dec 1977

Appl. 172,357, 01 Jul 1974

10. Matsui, M.; Ogawa, T.; Kitamura, S.; Owaki, S.; Kono, T. (Teikoku Chemical Industry Co., Ltd.)

2-(4'-Isobutylphenyl)propionic acid. Japan. Kokai

78 12,836, 04 Feb 1978

Appl. 76/86,695, 20 Jul 1976

11. Arakawa, M. (Nado Kenkyusho)

α -(4-Alkylphenyl)propionic acid. Japan. Kokai

77 97,930, 17 Aug 1977

Appl. 76/13,776, 09 Feb 1976

12. Gay, A. (Industria Chimica Prodotti Francis S.p.A.)

p-Isobutylphenylacetic acid derivatives. Span.

445,322, 01 Jun 1977

Ital. Appl. 75/23,633, 22 May 1975

13. Tokutake, N. (Shionogi and Co., Ltd)

2-(4'-Isobutylphenyl)propionic acid. Japan. Kokai

77,111,536, 19 Sep 1977

Appl. 76/29,000, 16 Mar 1976

14. Yamada, A.; Date, T.; Takemoto, N.; Fujii, k. (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.)

2-(4'-Isobutylphenyl)-2-anilinopropionic acid. Japan.Kokai

77,139,038, 19 Nov 1977

Appl. 76/54,633, 13 May 1976

14. Yamada, A.; Date, T.; Takemoto, N.; Fujii, k. (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.)

2-(4'-Isobutylphenyl)propionic acid. Japan.Kokai

77,139,037, 19 Nov 1977

Appl. 76/54,287, 14 May 1976.

15. Matsumura, T.; Tani, K. (Daito Koeki Co., Ltd.)

2-(4'-Isobutylphenyl)propionic acid. Japan.Kokai

77 97,932, 17 Aug 1977

Appl. 76/15,243, 14 Feb 1976

16. Vila Pahi, F.J. (Ricorvi S.A.)

α -(4-Alkylphenyl)alkanoic acids. Span.

462,396, 01 Jun 1978

Appl. 15 Sep 1977

16. Bruzzi, G.; Vila Pahi, F.J. (Valles Quimica S.A.)

α -(4-Alkylphenyl)alkanoic acids. Ger. Offen.

2,724,702, 15 Dec 1977

Span. Appl. 448,482, 02 Jun 1976

17. Yamada, A.; Date, T.; Takemoto, N.; Fujii, k. (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.)

2-(4'-Isobutylphenyl)propionic acid. Japan.Kokai

78 34,744, 31 Mar 1978

Appl. 76/109,089, 11 Sep 1976

18. Kudo, S.; Nishino, h. (Sanpo Kagaku Kenkyusho K K)

2-(p-isobutylphenyl)propionic acid. Japan.Kokai

77,111,534, 19 Sep 1977

Appl. 76/28,456, 15 Mar 1976

19. Kigasawa, K.; Hiiragi, M.; Ishimaru, H.; Haga, S.; Torihara, K. (Grelan Pharmaceutical Co., Ltd., Nissan Chemical Industries, Ltd., Koa Chemical Industry Co., Ltd.)

2-(4'-Isobutylphenyl)propionic acid. Japan. Kokai

78 05, 133, 18 Jan 1978

Appl. 76/77,036, 01 Jul 1976.

19. Kigasawa, K.; Hiiragi, M.; Ishimaru, H.; Haga, S.; Torihara, K. (Grelan Pharmaceutical Co., Ltd., Nissan Chemical Industries, Ltd., Koa Chemical Industry Co., Ltd.)

2-Hidroxy-3-methyl-3-(4'-Isobutylphenyl)acrylonitrile and 3-methyl-3-(4'-Isobutylphenyl)pyruvonnitrile. Japan. Kokai

78 05, 136, 18 Jan 1978

Appl. 76/77,035, 01 Jul 1976.

19. Kigasawa, K.; Hiiragi, M.; Ishimaru, H.; Haga, S.; Torihara, K. (Grelan Pharmaceutical Co., Ltd., Nissan Chemical Industries, Ltd., Koa Chemical Industry Co., Ltd.)

2-Cyano-3-methyl-3-(4'-Isobutylphenyl)glycidic acid. Japan. Kokai

78 05, 135, 18 Jan 1978

Appl. 76/77,034, 01 Jul 1976

19. Kogure, K.; Sueta, K.; Himoto, S.; Yoshino, Y.; Xakagama, K. (Nisshi Flour Milling Co., Ltd.)

Propionic acid and pyruvic acid derivatives. Japan. Kokai

77 95, 630, 11 Aug 1977

Appl. 76/12,074, 06 Feb 1976

19. Suzuki, N.; Sako, K.; Sone, T.; Himeno, I.; Wakabayashi, M.; Sowa, T. (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.)

2-Phenylpropionic acids. Japan. Kokai

77 83, 427, 12 Jul 1977

Appl. 75/158, 552, 31 Dec 1975

19. Kigasawa, K.; Hiiragi, M.; Ishimaru, H.; Haga, S.; Torihara, K. (Grelan Pharmaceutical Co., Ltd., Nissan Chemical Industries, Ltd., Koa Chemical Industry Co., Ltd.)

2-(4'-Isobutylphenyl)propionic acid. Japan. Kokai

77, 118, 444, 04 Oct 1977

Appl. 76/33, 556, 29 Mar 1976

20. Kurono, M.; Toda, M.; Niwa, H. (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)

2-(4'-Isobutylphenyl)propionic acid. Japan. Kokai

77 77,027, 29 Jun 1977

Appl. 75/151,984, 22 Dec 1975.

21. Tsuchinashi, G.; Ogura, K. (Sagami Chemical Research Center)

α -(p-Isobutylphenyl)propionic acid methane thiol ester. Japan. Kokai

78 50,137, 08 May 1978

Appl. 76/124,985, 20 Oct 1976

22. Nagayama, I.; Okazaki, T.; Sakamoto, T.; Kusutsuma, T. (Ota Pharmaceutical Co., Ltd.)

2-(4'-Isobutylphenyl)propionic acid. Japan. Kokai

78 18,535, 20 Feb 1978

Appl. 76/92,297, 04 Aug 1976

23. Kudo, S.; Nishino, H. (Sanpo Kagaku Kenkyusho K K)

2-(p-Isobutylphenyl)propionic acid. Japan. Kokai

77,111,535, 19 Sep 1977

Appl. 76/28,457, 15 Mar 1976

24. Walker, J.A.; Pillai, M.D.

"Oxidative rearrangement of α -methoxystyrene derivatives with thallium(III) salts. synthesis of 2-arylalkanoic acids"

Tetrahedron Lett., (12) 3707-10 (1977)

24. Hamajima, R.

"p-Isobutylphenylacetic acid and 2-(p-isobutylphenyl)propionic acid"

Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi, 36(10), 875, (1978)

25. Walker, J.A. (Upjohn Co.)

2-Aryl-(C₃-C₆)-alkanecarboxylic acid esters. Ger. Offen.

2,824,833, 21 Dec 1978

US Appl. 807,031, 17 Jun 1977

25. Walker, J.A. (Upjohn Co.)

Arylalkanoic acids derivatives. U.S.A

4,135,051, 16 Jan 1979

Appl. 807,032, 16 Jun 1977

25. Walker, J.A. (Upjohn Co.)

2-Aryl-(C3-C6)-alkanecarboxylic acid esters. Ger. Offen.

2,824,856 04 Jan 1979

US Appl. 807,032, 16 Jun 1977

26. Walker, J.A.; Salmond, W.G.; White, D.R. (Upjohn Co.)

2-arylalkanoic acids derivatives. Ger. Offen.

2,726,561 29 Dec 1977

US Appl. 696,720, 16 Jun 1976

27. Yamada, A.; Date, T.; Takemoto, N.; Fujii, K. (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.)

2-(4'-Isobutylphenyl)propionic acid. Japan Kokai

78 34,742, 31 Mar 1978

Appl. 76/108,038, 09 Sep 1976

28. Hammada, M.; Umeno, M.; Kanazawa, S.; Hayakawa, Y.; Yajima, M. (Hokko Chemical Industry Co. Ltd)

2-(p-isobutylphenyl)propionic acid. Japan Kokai Tokkyo Koho

79 39,042, 24 Mar 1979

Appl. 77/103,543, 31 Aug 1977

28. Hammada, M.; Umeno, M.; Kanazawa, S.; Hayakawa, Y.; Yajima, M. (Hokko Chemical Industry Co. Ltd)

2-(p-isobutylphenyl)propionic acid. Japan Kokai

78 18,532, 20 Feb 1978

Appl. 76/90,817, 31 Jul 1976

29. Yamada, Y. (Mitsui Toatsu Chemicals, Inc.)

2-(4-Alkylphenyl)propionic acids. Japan Kokai

77,108,949, 12 Sep 1977

Appl. 76/23,080, 05 Mar 1976.

30. Yamada, Y (Mitsui Toatsu Chemicals, Inc.)

2-Substituted-propionic acids. Japan.Kokai

78 02,449 , 11 Jan 1978

Appl. 76/74,410 ,25 Jun 1976

31. Kuroyanagi, Y.; Yamaguchi, T.; Ban, M.; Suzuki, K (Sanwa Chemical Laboratories)

2-Substituted-propionic acids. Japan.Kokai

77,105,144, 03 Sep 1977

Appl. 76/20,026, 27 Feb 1976

32. Yamada, Y.; Kobayashi, K. (Mitsui Toatsu Chemicals, Inc.)

2-(4'-Isobutylphenyl)propionic acid. Japan.Kokai

77,105,145 , 03 Sep 1977,

Appl.76/21,209, 01 Mar 1976

33. Kobayashi, K.; Yamada, Y. (Mitsui Petrochemical Industries, Ltd.)

2-Phenylpropionic acids. Japan.Kokai

77,139,036, 19 Nov 1977

Appl. 76/41,865, 15 Apr 1976

33. Yamada, A.; Date, T.; Takemoto, N.; Fujii, K. (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.)

2-(4'-Isobutylphenyl)propionic acid. Japan.Kokai

78 34,745, 31 Mar 1978

Appl. 76/109,090 , 11 Sep 1976

34. Owaki, S.; Kitamura, S. (Teikoku Chemical Industry Co., Ltd.)

2-(4'-Isobutylphenyl)propionic acid. Japan.Kokai

77 65243 , 30 May 1977

Appl. 75/139,922, 20 Nov 1975

35. Kobayashi, K.; Yamada, Y. (Mitsui Toatsu Chemicals, Inc.)

α -Phenylpropionic acid derivatives. Japan.Kokai

78 12,837 , 04 Feb 1978

Appl. 76/87,148 , 23 Jul 1976

35. Takami, A.; Asahi, T.; Kawashima, T. (Hamari Yakuhin Kogyo K.K.)

2-(4'-Isobutylphenyl)propionic acid. Japan.Kokai Tokkyo Koho

79 19,932, 15 Feb 1979 ,

Appl.77/83,747, 13 Jul 1977

36. Tokutake, N. (Shionogi and Co., Ltd)

2-(4'-Isobutylphenyl)propionic acid. Japan.Kokai

77,131,551, 04 Nov 1977

Appl. 76/46,174, 22 Apr 1976

36. Shionogi and Co., Ltd.

Phenylpropionic acid derivatives. Japan

Neph.Appl.77 09,002 , 19 Feb 1979

Appl.77/9,002, 15 Aug 1977

36. Tokutake, N. (Shionogi and Co., Ltd)

2-(4'-Isobutylphenyl)propionic acid. Ger . Offen.

2,736,231 , 22 Feb 1979

Appl. 11 Aug 1977

37. Kobayashi, K.; Yamada, Y (Mitsui Toatsu Chemicals, Inc.)

α -Phenylpropionic acid derivatives. Japan.Kokai

78 44,537, 21 Apr 1978

Appl. 76/115,397, 28 Sep 1976

38. Yamada, Y.; Kobayashi, K. (Mitsui Toatsu Chemicals, Inc.)

2-Phenylpropionic acids and their esters. Japan.Kokai

78 63,343, 06 Jun 1978

Appl. 76/136,235, 12 Nov 1976

39. Yamada, Y. (Mitsui Toatsu Chemicals, Inc.)

α -Phenylpropionic acids. Japan.Kokai Tokkyo Koho

78,149,945, 27 Dec 1978

Appl. 77/63,182; 01 Jun 1977

40. Fujita, H.; Kawashima, T. (Hamari Yakuhin Kogyo K.K.)
2-(4'-Isobutylphenyl)propionic acid. Japan.Kokai
78 50,135, 08 May 1978
Appl. 76/124,107, 15 Oct 1976
41. Baiocchi, L. (Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco (ACREF) S.p.A.)
p-Isobutylhydratropic acid. Span.
443,210, 16 Sep 1977
Ital. Appl. 75/47,762, 21 Jan 1975
42. Kotlicki, S.; Buchowiecki, W.; Zajac, H.; Zjawiony, J. (Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa")
 α -Phenylpropionic acid derivatives. Pol.
95,673, 15 Apr 1978
Appl. 168,408, 28 Jan 1974
42. Kotlicki, S.; Buchowiecki, W.; Zajac, H.; Zjawiony, J. (Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa")
 α -(p-isobutylphenyl)propionic acid. U.S.S.R.
634,661, 25 Nov 1978
Appl. 2,152,431, 04 Jul 1975
42. Yasuda, K.; Minami, N.; Yamakoshi, N.; Gondo, M.; Miyasaka, K.; Sakuma, H.; Sawai, M. (Teikoku Hormone Mfg. Co. Ltd.)
Phenylalkancarboxylic acids. Japan.Kokai
77,108,950, 12 Sep 1977
Appl. 76/25,001, 10 Mar 1976
43. Tsuchinashi, G.; Ogura, K. (Sagami Chemical Research Center)
 α -Methylthio-p-isobutylphenylacetic acid and its methyl ester. Japan.Kokai Tokkyo Koho
78,124,233, 30 Oct 1978
Appl. 77/24,431, 08 Mar 1977

43. Tsuchinashi, G.; Ogura, K. (Sagami Chemical Research Center)

α -Thioalkanoic acid derivatives. Ger. Offen.

2,746,754, 27 Apr 1978

Jp Appl. 76/123,903, 18 Oct 1976.

44. Kondo, K.; Tsunemoto, D.; Kishi, K. (Chemical Research Center)

2-Phenylthio-2-(4'-isobutylphenyl)alkanoic acids. Japan. Kokai Tokkyo Koho

59,246, 12 May 1979

Appl. 77/123,506, 17 Oct 1977.

45. Kudo, S.; Nihino, H. (Sanpo Kagaku Kenkyusho K K)

2-(4'-isobutylphenyl)propionic acid. Japan. Kokai Tokkyo Koho

78 90,237, 08 Aug 1978

Appl. 77/4,634, 18 Jan 1977

46. Beu, D.L.; Silaghi, G.E.; Bora, G.; Farcasan, I.; Ionescu, M.R. (Intreprinderea de Medicamente "Terapia")

Butylacetophenones. Rom.

64,337, 16 Jun 1979

Appl. 84,889, 21 Feb 1976

47. Sato, M.; Inoue, T.; Watanabe, Y.; Imai, K. (Nippon Soda Co., Ltd.)

α -(4-alkylphenyl)propionic acid. Japan. Kokai Tokkyo Koho

79 24,848, 24 Feb 1979

Appl. 77/89,941, 27 Jul 1977

48. Kono, T.; Yamashita, T.; Izawa, K.; Yamakami, N. (Ajinomoto Co., Mitsubishi Petrochemical Co., Ltd.)

A process for preparing phenylalkane carboxylic acids. Brit.

Uk Pat. Appl. 2,004,543, 04 Apr 1979

Jp Appl. 77/105,134, 01 Sep 1977

49. Beu, D.L.; Bora, G.; Farcasan, I.; Russu, J.A. (Intreprinderea de Medicamente "Terapia")

2-(4'-isobutylphenyl)propionic acid. Rom.

RO 67,262, 26 Nov 1979

Appl. 89,506, 24 Feb 1977

50. Yamada, H.; Sonoda, T. (Hamari Yakuhin Kogyo K.K.)

α -(p-isobutylphenyl)propionic acid. Japan.Kokai Tokkyo Koho

79 22,338 , 20 Feb 1979

Appl. 77/86,359. 18 Jul 1977

51. Dowd, W.; Naffziger, D.H. (Dow Chemical Co.)

2-(4'-Isobutylphenyl)propionic acid and related compounds. U.S.A

4,186,270, 29 Jan 1980

Appl. 973,206, 26 Dec 1978

52. Shibatani, H.; Yokoi, T.; Okago, Y. (Mitsubishi Petrochemical Co., Ltd.)

α -Arylpropionic acids. Japan.Kokai Tokkyo Koho

80 27,147 , 27 Feb 1980

Appl. 78/99,855, 16 Aug 1978

53 . Walker, J.A. (Upjohn Co.)

Oxidizing thallium (I) to thallium (III). U.S.A

4,226,790 , 07 Oct 1980

Appl. 807,032, 16 Jun 1977

54. Upjohn Co

Ibuprofen antiinflammatory. Japan.Kokai Tokkyo Koho -

80 00,399, 05 Jan 1980

US Appl. 915,612, 15 Jan 1978

54. VanRheenen, V.H. (Upjohn Co.)

2-arylalkanoic acids derivatives. U.S.A

4,189,596, 19 Feb 1980

Appl. 689,366, 24 May 1976

55. Hylton, T.A. (Upjohn Co.)

Arylpropionic acids .Fr.

Demande FR 2,473,507 , 17 Jul 1981

US Appl. 105,061, 19 Dec 1979

56. Nisshi Flour Milling Co.,Ltd

Arylpropionic acids . Japan.Kokai Tokkyo-Koho

JP 82 10,861, 01 Mar 1982

Appl. 74/86,004 , 29 Jul 1974

57. Mitsui Toatsu Chemicals, Inc

2-(4'-Isobutylphenyl)propionic acid. Japan.Kokai Tokkyo Koho

JP 82 93,923, 11 Jan 1982

Appl. 81/110,900, 17 Jul 1981

58. Fujii,k.;Nakao,K.;Yamauchi,T

"Facile synthesis of alkyl 2-arylpropanoates from aryl ethyl ketones using lead (IV) acetate"

Synthesis (6),456-7 (1982)

59. Beu,D.L.;Breazu,

D.;Farcasanu,I.;Bora,G.;Russu,J.;Jugrestan,F.;Kevorkian,M.(Intreprinderea de Medicamente "Terapia")

2-(4'-Isobutylphenyl)propionic acid. Rom.

RO 79,333, 30 Jun 1982

Appl. 100,891, 19 Apr 1980

60. Ghosh,S.;Pardo,S.N.;Salomon,R.G.

"Ester enolates from α -acetoxy-esters.Synthesis of arylmalonic and α -arylalkanoic esters from aryl nucleophiles and α -keto esters."

J. Org. Chem. 47(24),4692-702 (1982)

61. Amano,T.;Yoshikawa,K.;Sano,T.;Ohuchi,Y.;Ishiguro,M.;Shiono,M.;Fujita,Y.; Nishida,T.
(Taisho Pharmaceutical Co.,Ltd., Kuraray Co.,Ltd.)

α -Arylalkanoic acid esters.Japan.

Eur. pat, Appl. EP 74,008 ,16 Mar 1983

JP. Appl.81/134,781 , 26 Aug 1981

62. Dainippon Ink and Chemicals, Inc. Kawamura Physical and Chemical Research Institute
 α -Substituted phenylalkancarboxylic acids. Japan. Kokai Tokkyo Koho
JP 58,157,744 [83,157,744], 19 Sep 1983
Appl. 82/39,487, 15 Mar 1982

63. Fujii, K.; Nakao, K.; Yamauchi, T.
"Efficient synthesis of 2-Arylpropionic acids from α -halopropiophenones by use of thallium (III) nitrate trihydrate"
Synthesis (6), 444-5 (1983)

64. Wilk, B. (Akademia Rolnicza, Warszawa)
2-(p-isobutylphenyl)propionic acid. Pol.
PL 127,221, 31 Oct 1983
Appl. 231,932, 30 Jan 1981

65. Harusawa, S.; Nakamura, S.; Yagi, S.; Kurihara, T.; Hamada, Y.; Shiori, T. (Osaka Coll. Pharm. Osaka, Japan 580.)
"New methods and reagents in organic synthesis. 45. A new synthesis of some nonsteroidal antiinflammatory agents via cyano phosphates."
Synth. Commun. 14(14), 1365-71 (1984)

66. Jiang, Z.; Hu, Z.
"Ibuprofen prepared by the transformation of aldehyde oxime"
Yiyao Gongye, (9), 3-9 (1984)

67. Jiang, Z.
"Preparation of ibuprofen by catalytic oxidation method."
Yiyao Gongye, (3), 43 (1984)

68. Silvestri, G.; Gambino, S.; Filardo, G.; Gulotta, A.
"Consumable anodes in the electrocarboxylation of organic chlorides"
Angew. Chem. 96(12), 978-9 (1894)

69. Mitsubishi Petrochemical Co.,Ltd

Olefin carboxylation .JapanKokai Tokkyo Koho

JP 59 10,545, [84 10,545] , 24 Jan 1984

Appl. 82/119,040, 08 Jul 1982

70. Giorgiano,C.;Castaldi,G.(Zambon S.p.A.)

2-Arylpropanoic acids. Ital.

Eur Pat. Appl. EP. 108,442, 16 May 1984

IT Appl. 82/24,030, 03 Nov 1982

71. Tamura,Y.;Shirouchi,Y.;Haruta,J.

"Synthesis of methyl 2-arylpropanoates by 1,2-arylmigration of aryl ethyl ketones using diacetoxyphenyliodine"

Synthesis ,(3),231-2(1984)

72. Uemura,S.;Fukusawa,S.;Yamauchi,T.;Hattori,K.;Mizutaki,S.;Tamaki,K.

"New preparative method for 2-arylpropanol acids by oxidative aryl migration in aryl α -seleno- and aryl α -telluroethyl ketones."

J. Chem. Soc. ,Chem . Commun. (7),426-7 (1984)

73. Palecek,J.;Dedek,V.;Svoboda,J.;Lutisanova,M.;Kubelka,V.;Mostecky,J.

2-Phenylpropionic acid derivatives. Czech.

CS 219,752 , 15 Sep 1985

Appl. 81/1,135, 17 Feb 1981

74. Francalanci,F.;Gardano,A.;Foa,M.

"Cobalt catalyzed synthesis of α -arylpropionic and diarylacetic acids"

J. Organomet. Chem. 282(2),277-82 (1985)

75. Agency of Industrial Sciences and Tecnology

2-(p-isobutylphenyl)propionic acid. Pol.

60,100,536 [85,100,536] ,04 Jun 1985

Appl. 83/207,840 , 04 Nov 1983

76. Kuchar, M.; Brunova, B.; Smrz, R.; Grimova, J.; Nemecek, O.

Ethyl 2-(4-isobutylphenyl)lactate. Czech.

CS 220,734 , 15 Dic 1985

Appl. 81/4,999 , 30 Jun 1981

77. Agency of Industrial Sciences and Tecnology

Electrochemical production of 2-(p-isobutylphenyl)-2-hidroxiopropionic acid.

Japan.Kokai Tokkyo Koho

JP 60,103,193 [85,103,193], 07 Jun 1985

Appl. 83/211,460 , 10 Nov 1983

78. Castaldi, G.; Giorgiano, C.; Ugeri, F.

"Synthesis of 2-arylkanoic acids: solvent-promoted rearrangement of α -bromoalkyl aryl acetals"

Synthesis (5), 505-6 (1985)

79. Daikin Kogyo Co., Ltd.

2-Arylpropionic acids. Japan.Kokai Tokkyo Koho

JP 60 11,439 [85 11,439], 21 Jan 1985

Appl. 83/118,691 , 29 Jun 1983

80. Castaldi, G.; Giorgiano, C. (Zambon S.p.A.)

α -Arylkanoic acids. U.S.A.

US 4,618,697, 21 Oct 1986

IT Appl. 83/19,930, 07 Mar 1983

81. Yabe, Y.; Suzuki, H.; Watanabe, T.; (Nippon Chemical Co., Ltd.)

Arylkanoic acids. Japan.

Eur Pat. Appl. EP 174,844 , 19 Mar 1986

JP Appl. 84/189,636, 12 Sep 1984

82. Citterio, A.; Tinucci, L.; Filippini, L.; Belli, A. (Blaschim S.p.A.)

Arylkanoic acids by oxidative rearrangement of aryl alkyl ketones. Ital.

Eur. Pat. Appl. EP 171,840 , 19 Feb 1986

IT Appl. 84/21,883, 13 Jul 1984

83. Andre, J.D.; Heymes, A.; Grossi, P.J.; Venerucci, M. (SANOFI; Industria Chimica Productti Francis S.p.A.)

α -Hydroxy- α -arylalkanoic acids and their compounds.Fr.

Eur. Pat. Appl. EP 184,572, 11 Jun 1986

FR Appl. 84/18,201, 29 Nov 1984

84. Andre, J.D.; Heymes, A.; Grossi, P.J.; Venerucci, M.D.G. (SANOFI; Industria Chimica Productti Francis S.p.A.)

α -Hydroxy- α -arylalkanoic acids and their compounds.Fr.

Eur. Pat. Appl. EP 184,573, 11 Jun 1986

FR, Appl. 84/18,202, 29 Nov 1984

85. Shimizu, I.; Matsumura, Y. (Nippon Petrochemicals Co.L.t.d.).

α -(p-isobutylphenyl)propionic acid. Japan.Kokai Tokkyo Koho

JP 61 65,838 [86 65,838], 04 Jan 1986

Appl. 84/187,595, 07 Sep 1984

85. Shimizu, I.; Matsumura, Y. (Nippon Petrochemicals Co.L.t.d.).

α -(p-isobutylphenyl)propionic acid. Japan.Kokai Tokkyo Koho

JP 61 65,839 [86 65,839], 04 Jun 1986

Appl. 84/187,596, 07 Sep 1984

86. Fauvarque, J.F.; Juntand, A.; Francois, M.

"Electrosynthesis of 2-arylpropionic acids from ArCHMeCl and carbon dioxide, catalyzed by nickel complexes.Synthesis of antiinflammatory agents."

Nouv. J. Chim. 10(2), 119-22 (1986)

87. Getman, D.P.; Beck, G.R.; Riley, D.P. (Monsanto Co.)

Oxidation of 2-arylpropanal to 2-arylpropionic acids.U.S.A

EUR. PAT. Appl. EP. 226,566, 24 Jan 1987

US Appl. 801,436, 25 Nov 1985

88. Riley, D.P.; Getman, D.P.; Beck, G.R.; Heintz, R.M.

"Selective metal-catalyzed autoxidation of 2-arylpropionaldehydes. An improved synthesis of ibuprofen."

J. Org. Chem. 52(2), 487-90 (1987)

89. Tanaka, Y.; Tsuji, Y.; Kojima, H. (Daicel Chemical Industries, Ltd.)

Preparation of antiinflammatory phenylpropionic acids by carbonylation of phenylethyl alcohols. Japan Kokai Tokkyo Koho

JP 62,242,642 [87,242,642], 23 Oct 1987

Appl. 86/86,530, 15 Apr 1986

89. Tanaka, Y.; Tsuji, Y.; Kojima, H. (Daicel Chemical Industries, Ltd.)

Preparation of phenylpropionic acid derivatives as inflammation inhibitors.

Japan Kokai Tokkyo Koho

JP 62,242,641 [87,242,641], 23 Oct 1987

Appl. 86/86,531, 15 Apr 1986

89. Tanaka, Y.; Tsuji, Y.; Kojima, H. (Daicel Chemical Industries, Ltd.)

Preparation of α -phenylpropionic acid derivatives as analgesic, antiinflammatory and antipyretic agents. Japan Kokai Tokkyo Koho

JP 62,263,140 [87,263,140], 16 Nov 1987

Appl. 86/106,403, 07 May 1986

90. Elango, V.; Murphy, M.A.; Smith, B.L.; Davenport, K.G.; Mott, G.N.; Moss, G.L. (Hoechst Celanese Corp.)

Process for producing ibuprofen. U.S.A

EUR. PAT. Appl. EP. 184,310, 28 Sep 1988

US Appl. 28,514, 20 Mar 1987

91. Yamauchi, T.; Nakao, K.; Fujii, K.

"Thallium (III) nitrate-mediated efficient synthesis of 2-arylpropionic acids from 1-haloethyl aryl ketones".

J. Chem. Soc. Perkin Trans. I (6), 1255-7 (1987)

92. Takashi, S.; Uno, M.; Seto, K.; Mototani, S. (Nitto Chemical Industry Co., Ltd.)

Arylalkanoic acid derivatives as analgesics and antiinflammatory agents.

Japan Kokai Tokkyo Koho

JP 62 19,551 [8719,551], 28 Jan 1987

Appl. 85/159,317, 18 Jul 1985

93. Wuts, P.G.M. (Upjohn Co.)

Processes and intermediates for the preparation of α -arylpropionic acids. Ger. Offen.

Eur. Pat. Appl. EP 263,205, 13 Apr 1988

Appl. 86/307,765, 08 Oct 1986

94. Singh, N.P.; Pandey, P.; Kumar, A.; Agarwal, K.P. (Council of Scientific and Industrial Research (INDIA))

Preparation of 2-arylalkanoic acid as antiinflammatory agents. Indian.

IN 163,218, 20 Aug 1988

Appl. 84/DE960, 26 Dec 1984

95. Fauvarque, J.F.; Juntand, A.; Francois, M.

"Nickel catalyzed electrosynthesis of anti inflammatory agents. Part 1 - Synthesis of 2-arylpropionic acids, under galvanostatic conditions."

J. Appl. Electrochem. 18 (1), 109-15 (1988)

96. Tanaka, Y. (Daicel Chemical Industries, Ltd.)

Preparation of α -phenylpropionic acid as drugs by carbonylation of α -phenylethanols. Japan. Kokai Tokkyo Koho

JP 63,162,654 [88,162,654], 06 Jul 1988

Appl. 86/309,875, 26 Dec 1986

96. Tanaka, Y.; Kojima, H. (Daicel Chemical Industries, Ltd.)

Rhodium catalysts recovery in preparation of α -phenylpropionic acid by carbonylation of α -phenylethanols. Japan. Kokai Tokkyo Koho

JP 63,162,653 [88,162,653], 06 Jul 1988

Appl. 86/309,874, 26 Dec 1986

97. Chapman, R.C. (Mallinckrodt, Inc.)

Method of preparing α -arylalkanoate esters by rearrangement of arylalkanones. U.S.A.

Eur. Pat. Appl. EP 254,432, 27 Jan 1988

US Appl. 888,539, 21 Jul 1986

97. Chapman, R.C. (Mallinckrodt, Inc)

Method of preparing (alpha)-arylalkanoic esters useful as pharmaceutical intermediates. U.S.A

US 4,730,077, 08 Mar 1988

Appl. 888,538, 12 Jul 1986

98. Yamauchi, K.; Hatsuto, I.; Mizutaki, S.; Tamaoki, K.; Uemura, S. (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.)

Preparation of selenium-containing aromatic compounds as intermediates for α -arylpropionic acids and esters Japan Kokai Tokkyo Koho

JP 63,130,578 [88,130,578], 02 Jun 1988

Appl. 86/277,605, 20 Nov 1986

99. Svoboda, J.; Palecek, J.; Dedek, V.

"Notes on synthesis of substituted arylpropionic acids"

Sb. Vys. Sk. Chem.-Technol. Praha, C: Org. Chem. Technol. C30,33-40 (1988)

100. Shimizu, I.; Matsumura, Y. Inomata, Y. (Nippon Petrochemicals Co.L.t.d.).

Preparation of 1,2-bis-(4-isobutylphenyl)ethylene as an intermediate for ibuprofen.

Japan Kokai Tokkyo Koho

JP 63,275,532 [88,275,532], 14 Nov 1988

Appl. 87/110,172, 06 May 1987

100. Shimizu, I.; Matsumura, Y. Inomata, Y. (Nippon Petrochemicals Co.L.t.d.).

Preparation of 1,2-bis-(4-isobutylphenyl)ethane as an intermediate for ibuprofen.

Japan Kokai Tokkyo Koho

JP 63,275,527 [88,275,527], 14 Nov 1988

Appl. 87/110,174, 06 May 1987

100. Shimizu, I.; Matsumura, Y. Inomata, Y. (Nippon Petrochemicals Co.L.t.d.).

Preparation of 4-isobutylstyrene as an intermediate for ibuprofen.

Japan Kokai Tokkyo Koho

JP 63,275,531, [88,275,531] 14 Nov 1988

Appl. 87/110,177, 06 May 1987

101. Shimizu, I.; Nomura, H. (Nippon Petrochemicals Co. L.t.d.).

Preparation of 2-arylpropionates as pharmaceuticals or their intermediates.

Japan. Kokai Tokkyo Koho

JP 63,287,746 [88,287,746] ,24 Nov 1988

Appl. 87/122,764 ,20 May 1987

102. Shimizu, I.; Tokumoto, Y. (Nippon Petrochemicals Co. L.t.d.).

Preparation of p-alkylstyrene as intermediates for ibuprofen. Japan.

Eur. Pat. Appl. EP 300,498 , 25 Jan 1989

JP Appl. 87/183,001, 25 Jul 1987

103. Shimizu, I.; Matsumura, Y.; Tokumoto, Y.; Uchida, K. (Nippon Petrochemicals Co. L.t.d.).

A multi-step preparation of α -(4-isobutylphenyl)propionic acid (Ibuprofen) via alkylation, dehydrogenation, and carbonylation reactions. Japan.

Eur. Pat. Appl. EP 347,939 27 Dec 1989

JP Appl. 88/156,331, 24 Jan 1988

104. Elango, V. (Hoechst Celanese Corp.)

Carbonylation of arylalkyl halides in preparation of α -arylpropionic acids as antiinflammatories. U.S.A

Eur Pat. Appl. EP 338,852, 25 Oct 1989

US Appl. 185,184, 22 Apr 1988

105. Mott, G.N.; Zey, E.G. (Hoechst Celanese Corp.)

Catalyst recycle in the carbonylation of isobutylphenylethanol to ibuprofen. U.S.A

Eur. Pat. Appl. EP 337,803, 18 Oct 1989

US Appl. 182,263, 15 Apr 1988

106. Elango, V.; Davenport, K.G.; Murphy, M.A.; Mott, G.N.; Rey, E.G.; Smith, B.L.; Moss, G.L. (Hoechst Celanese Corp.)

Methods for producing ibuprofen. U.S.A

Eur Pat. Appl. EP 400,892 ,05 Dec 1990

US Appl. 357,381, 24 May 1989

107. Oyama,K.;Saeki,K.;Ueno,T.(Daicel Chemical Industres,Ltd.)

Preparation of α - phenylpropionic acids as drugs. Japan.Kokai Tokkyo Koho

JP 02 48,544 [90 48,544], 19 Feb 1990

Appl. 88/198,489, 09 Aug 1988

107. Ueno,T;Shima,K.(Daicel Chemical Industres,Ltd.)

Preparation of α -phenylpropionic acids as analgesics,antiinflammatories,and antipyretics. Japan.Kokai Tokkyo Koho

JP 02 164,841 [90,164,841], 25 Jan 1990

Appl. 88/318,017, 16 Dec 1988

107. Saeki,K.;Ueno,T.;Shima,K.(Daicel Chemical Industres,Ltd.)

Separation and recovery of transition metal catalyst by sulfur compound.

Japan.Kokai Tokkyo Koho

JP 02,139,046 [90,139,046],29 May 1990

Appl. 88/291,948, 18 Nov 1988

108. Soawani,H.R.;Kulkarni,D.G.;Ayyanga,N.R.

"Light-mediated direct transformation of 2-chloropropiophenones into 2-arylpropionic acids."

Tetrahedron Lett. 31(51),7495-6 (1990)

108. Sonawane,H.N.;Kulkarni,D.G.;Ayyangar,N.R.(Council of Scientificand Industrial Research (India))

Process for the photochemical production of α -arylpropionic acids by rearrangement of α -haloalkyl arylketones. Indian

Eur.Pat. Appl. EP 336,031, 11 Oct 1989

Appl. 88/303,117, 07 Apr 1988

109. Shimizu,I.; Matsumura,Y.;Tokumoto,Y.;Uchida,K. (Nippon Petrochemicals Co.L.t.d.).

Preparation of α -(4-isobutylphenyl)propionic acid and its alkyl esters.

Japan.Kokai Tokkyo Koho

JP 02 06,431 [90 06,431],10 Jan 1990

Appl. 88/156,337, 24 Jan 1988

109. Shimizu, I.; Matsumura, Y.; Tokumoto, Y.; Uchida, K. (Nippon Petrochemicals Co. L.t.d.).
Preparation of p-isobutylstyrene as an ibuprofen intermediate. Japan
Eur Pat, Appl. EP 373,362, 20 Jan 1990,
JP Appl. 88/314,153, 13 Dec 1988

109. Shimizu, I.; Matsumura, Y.; Tokumoto, Y.; Uchida, K. (Nippon Petrochemicals Co. L.t.d.).
Preparation of α -(4-isobutylphenyl)propionaldehyde as intermediate for the known antiinflammatory ibuprofen. Japan.Kokai Tokkyo Koho
JP 02 06,424[90 06 424], 10 Jan 1990
Appl. 88/156,336, 24 Jan 1988

109. Shimizu, I.; Matsumura, Y.; Tokumoto, Y.; Uchida, K. (Nippon Petrochemicals Co. L.t.d.).
Preparation of α -(4-isobutylphenyl)propionic acid and derivatives.
Japan.Kokai Tokkyo Koho
JP 02 06,430[90 06,430], 10 Jan 1990
Appl. 88/156,335, 24 Jan 1988

110. Shimizu, I.; Matsumura, Y.; Tokumoto, Y.; Uchida, K. (Nippon Petrochemicals Co. L.t.d.)
Chemoselective hydrocarboxilation or hydroesterification of aromatic olefin mixtures to α -arylpropionic acid and its their esters. Japan.Kokai Tokkyo Koho
JP 02,117,636[90 117,636], 02 May 1990
Appl. 88/270,445, 26 Oct 1988

110. Shimizu, I.; Matsumura, Y.; Tokumoto, Y.; Uchida, K. (Nippon Petrochemicals Co. L.t.d.).
Method for preparing α -(4-isobutylphenyl)propionic acid and precursors. Japan
Eur. Pat. EP 374,850, 27 Jan 1990
JP Appl. 88/323,143, 21 Dec 1988

111. Shimizu, I.; Matsumura, Y.; Tokumoto, Y.; Uchida, K. (Nippon Petrochemicals Co. L.t.d.).
Preparation of α -(4-(1-hydroxy-2-methylpropyl)phenyl)ethanol as intermediate for ibuprofen. Japan.Kokai Tokkyo Koho
JP 03,294,241 [91,294.241], 25 Dec 1991
Appl. 90/95,330, 11 Apr 1990

111. Hendricks, J.D.; Mott, G.N. (Hoechst Celanese Corp.)

Process for the carbonylation of 1-(4-isobutylphenyl)ethanol in the presence of ibuprofen. U.S.A.

Eur Pat Appl. EP 460,905, 11 Dec 1991

US Appl. 533,630, 04 Jun 1990

112. Lin, R.W.; Herndon, R.C., Jr.; Atkinson, E.E., Jr. (Ethyl Corp.)

Process for recycling and regenerating a carbonylation catalyst used in the synthesis of ibuprofen. U.S.A

US 5,055,611, 08 Oct 1991

Appl. 621,815, 04 Dec 1990

112. Stahly, B.C.; Lin, R.W.; Atkinson, E.E., Jr. (Ethyl Corp.)

Process for preparing ibuprofen and its alkyl esters. U.S.A

US 4,990,658, 05 Feb 1991

Appl. 451,563, 18 Dec 1989

113. Longera, R.; Lanteri, P.; Lu, X.; Huet, C. (Air Liquide, Societe Anon. pour l'Etude et l'Exploitation des Procédes Georges Claude)

Process for preparing carboxylic acids by means of oxidation of corresponding aldehydes. France

Eur. Pat. Appl. EP 424,242, 24 Apr 1991

FR Appl. 89/13,472, 16 Oct 1989

114. Jiang, Z.

"Selective oxidation of aldehydes to carboxylic acids with sodium chlorite system."

Zhongguo Yiyao G. Zazhi 22(1), 1-2 (1991)

115. Jiang, Z.

"Improved preparation of ibuprofen by transformation of aldehyde-oxime."

Zhongguo Yiyao G. Zazhi 22(4), 145-6 (1991)

116. Hatanaka, Y.; Ebina, Y.; Hiyama, T.

" γ -Selective cross-coupling reaction of allyltrifluorosilanes: a new approach to regiochemical control in allylic systems."

J. Am. Chem. Soc. 113(18), 7075-6 (1991)

117. Shimizu, I.; Matsumura, Y.; Tokumoto, Y.; Uchida, K. (Nippon Petrochemicals Co. L.t.d.).
2-(4-Isobutylphenyl)-2-butene as intermediate for ibuprofen.

Japan. Kokai Tokkyo Koho

JP 03 24,023[91 24,023], 01 Feb 1991

Appl. 89/160,325, 22 Jan 1989

118. Chan, A.S.C. (Monsanto Co.)

Preparation of α -arylpropenoic acids in higher enantiomeric excess (e.e.). U.S.A

PCT Int Appl. WO 92 09,552, 11 Jan 1992

US Appl. 620,672, 03 Dec 1990

119. Taracon E.M. (Ercros, S.A.)

Improvements relating to catalyst recovery in a process for preparation of 2-arylpropionic acids. Spain

ES 2,023,606, 16 Jan 1992

Appl. 9,003,027, 27 Nov 1990

120. Rivera, I.; Colberg, J.C.; Soderquist, J.A.

"Ibuprofen and naproxen via organoboranes"

Tetrahedron Lett. 33(46), 6919-22 (1992)

121. Rakhmaji, S.H.; Ganes, K.D.; Ramanuj, A.N. (Council of Scientific and Industrial Research (India))

A process for the preparation of α -arylpropionic acids. Indian

IN 167,617, 24 Nov 1990

Appl. 87/de292, 08 Apr 1987

122. Shimizu, I.; Tokumoto, Y.; Sakamoto, K.; Nakamura, K. (Nippon Petrochemicals Co. L.t.d.).

Preparation of α -(4-isobutylphenyl)ethyl hydroperoxide as intermediate for ibuprofen or its ester. Japan. Kokai Tokkyo Koho

JP 04,149,172[92,149,172], 22 May 1992

Appl. 90/273,637, 12 Oct 1990

123. Klobucar, W.D.; Kolich, C.H.; Manimaran, T. (Ethyl Corp.)

Asymmetric hydrogenation of aromatic-substituted olefins using organorhenium catalyst. U.S.A

5,187,136, 16 Feb 1993

Appl. 716,013, 17 Jan 1991.

124. Allinger, N.L.; Cava, M.P.; De Jongh, D.C.; Jonhson, C.R.; Lebel, N.A.; Stevens, K.L.

"Química Orgánica"

2da Edición

Editorial Reverté

España (1981)

125. Morrison, R.T.; Boyd, R.N.

"Química Orgánica"

3a Edición

Fondo Educativo Interamericano, S.A.

México (1976)

126. Rakoff, H.; Rose, N.C.

"Química Orgánica"

Editorial Limusa

México (1991)

127. Solomons, T.W.G.

"Fundamentos de Química Orgánica"

Editorial Limusa

México (1990)

128. **"The Merck Index"**

7a Edición

Merck & Co. Inc.

USA

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

129. Dominguez, A.E.; Vélez, G.; Pombo, D.

"Manual de introducción a las técnicas de investigación bibliográfica"

Facultad de Química, UNAM

México (1992)

130. Pouchert, C.J.

"The Aldrich Library of Infrared Spectra"

Edition III

131. Keller, R.J.

"The Sigma Library of FT-IR Spectra"

Volumen I

1a Edition

Sigma Chemical Company

USA (1986)

132. **"Diccionario de Especialidades Farmaceuticas"**

36a Edición

Ediciones P L M

México (1990)

NOTAS GENERALES SOBRE LA BIBLIOGRAFIA

La oficina de patentes de los Estados Unidos otorgó la patente 3,228,831 en enero 11 de 1966 y la patente 3,385,886, en mayo 28 de 1968 a los trabajos presentados por J. S. Nicholson y colaboradores bajo los títulos "Compositions and methods for treating symptoms of inflammations, pain and fever" y "Phenylpropionics acids" respectivamente.

Sin embargo y como lo indican las propias patentes ambas se refieren a la patente británica solicitada en febrero 2 de 1961 y que se concedió con el número 971,700 en septiembre 30 de 1964 bajo el título "Antiinflammatory Agents".

Parece ser que en E. U. se patentaron dos secciones pero estas corresponden al total de la patente británica

En caso similar se encuentra la referencia 43.

El total real de referencias es de 167, pero en la numeración asignada aparecen menos debido a que en algunas referencias 14, 19, 109 y 111 hay más de una referencia con este número ya que en conjunto integran partes de la ruta a la que se refieren en el texto, así en las referencias 16, 33, 35, se mencionan dos patentes con el mismo número en una de las cuales se da mayor especificidad en una parte de la síntesis. Por otro lado en las referencias 24, 25, 28, 36, 42, 54, 85, 89, 96, 97, 100, 107, 108 y 109, se especifican patentes con el mismo número de referencia que reportan la misma ruta pero con diferentes condiciones de reacción.