

DIRECCION TECNICA	
CLASIFICACION	
CLASE	C07 AG1
SUBCLASE	J K

378824

Memoria descriptiva



para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER
HAFTUNG

entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

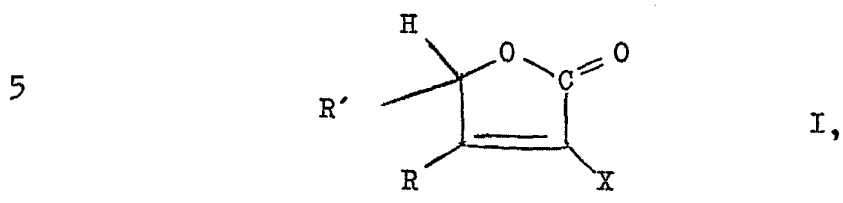
con domicilio en Biberach an der Riss, República Federal
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE LACTONAS DE ACIDO
HIDROXICROTONICO"

(Clase Internacional C07d)

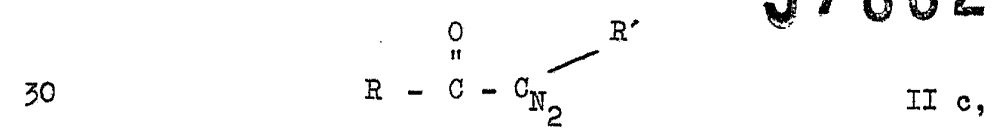
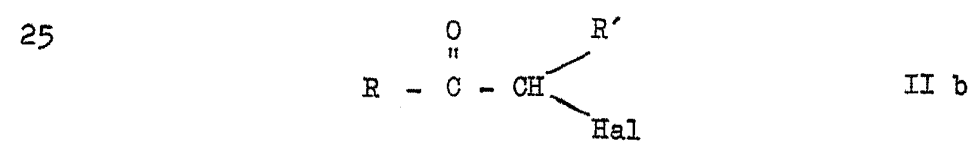
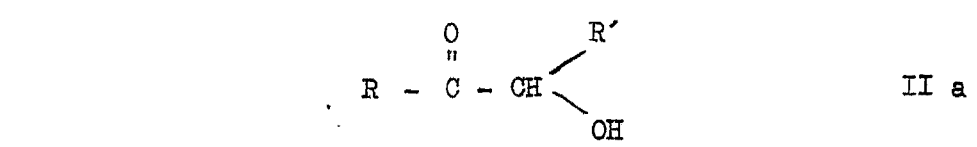


El invento concierne a un nuevo procedimiento para la preparación de lactonas de ácido hidroxicrotónico de la fórmula



en la que X significa un átomo de hidrógeno, de halógeno, un grupo alcoholo o alcoxi, R significa un radical alcoholo, cicloalcoholo, un radical arilo, aralcoholo, heteroa-
 10 rilo eventualmente sustituido por grupos alcoholo cicloalcoholo, amino, acilamino alcoholosulfonoxi, grupos alcoxi eventualmente sustituidos por radicales amino libres, monosustituidos o disustituidos, o átomos de halógeno o, caso de que X represente un átomo de halógeno o un grupo alcoxi,
 15 un radical esteroide, y R' significa un radical alcoholo inferior o un átomo de hidrógeno.

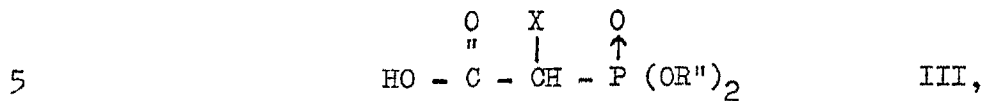
De acuerdo con el invento, las lactonas de ácido hidroxicrotónico se preparan por reacción de un compuesto de la fórmula



378824

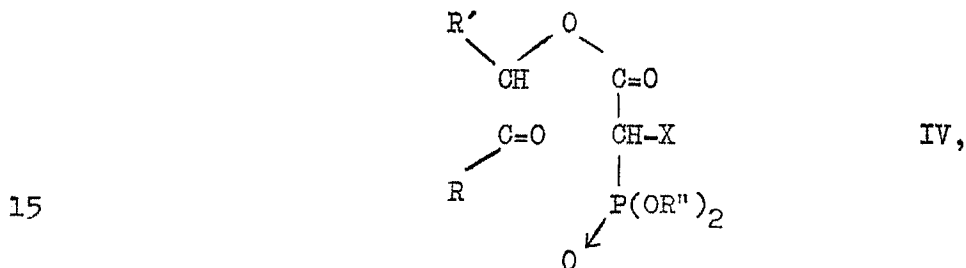


en la que R y R' son como se han definido inicialmente y Hal representa un átomo de cloro, bromo o yodo, con un ácido fosfónico de la fórmula



en la que X es tal como se ha definido anteriormente y R'' representa un radical alcoholo inferior o, caso de que se emplee un compuesto de la fórmula IIb, con una sal del mismo y en presencia de una base, por subsiguiente cierre de ciclo del cetoléster obtenido de la fórmula

10



en la que R, R', R'' y X poseen los significados indicados inicialmente.

Los cetolésteres de la fórmula IV son nuevos y valiosos productos intermedios para la preparación de lactonas insaturadas de 5 miembros.

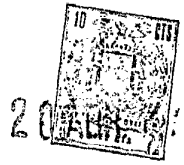
20

La reacción de un compuesto de la fórmula IIa, IIb ó IIc con un ácido fosfónico o con sus sales de la fórmula III, para formar un cetoléster de la fórmula IV, se lleva a cabo convenientemente en un disolvente inerte, por ejemplo en benceno, dioxano o glicoldimetiléter.

25

Las alfa-hidroxicetonas de la fórmula IIa son esterificadas ventajosamente en presencia de un agente sustractor de agua, tal como dicitclohexilcarbodiimida, carbonil- o tionil-N,N'-diimidazol, o con derivados suscepti-

30



bles de reaccionar, producidos "in situ", de un ácido fosfónico de la fórmula III, por ejemplo con sus halogenuros de ácido, anhídridos de ácido simétricos o mixtos; ventajosamente, esta reacción tiene lugar en presencia de un agente fijador de agua, por ejemplo una base orgánica terciaria, a temperaturas entre -20°C y la temperatura de ebullición del disolvente utilizado. Las alfa-halógenocetonas de la fórmula IIb son hechas reaccionar preferiblemente con una sal de un ácido fosfónico de la fórmula III, por ejemplo con su sal alcalina o de amonio, a la temperatura ambiente o a temperatura elevada, preferiblemente a temperaturas entre 20°C y 150°C .;

Las diazocetonas de la fórmula IIc pueden ser hechas reaccionar a temperaturas moderadamente elevadas, preferiblemente a $60-100^{\circ}\text{C}$, eventualmente en presencia de una sal de cobre divalente.

El subsiguiente cierre de ciclo tiene lugar en presencia de una base, por ejemplo de un alcoholato alcalino, amida alcalina, hidruro alcalino, hidróxido alcalino o carbonato alcalino, convenientemente sin previo aislamiento de un cetoléster de la fórmula IV, preferiblemente en un disolvente inerte, por ejemplo de un hidrocarburo o alcohol, en dioxano, glicoldimetiléter, dimetilformamida o dimetilsulfóxido, a temperaturas entre -50°C y 150°C .

De la bibliografía es conocido un procedimiento para la preparación de butelomid-esteroides (véase patente belga número 711.911). Por el contrario, según el procedimiento de acuerdo con el invento se hace posible, sin previo aislamiento de un producto intermedio, de manera



sencilla y con buenos rendimientos, de modo enteramente general, la preparación de lactonas de ácido hidroxicrotónico, a saber también de las que en el anillo de lactona están sustituidas por un átomo de halógeno, por un grupo alcohol o por un grupo alcoxi. La preparación de tales compuestos era hasta ahora posible sólo con grandes dificultades, o incluso no era posible.

Las cetonas de las fórmulas IIa, IIb y IIc utilizadas como sustancias de partida son conocidas en parte de la bibliografía o pueden ser preparadas según procedimientos conocidos en la bibliografía (véase por ejemplo W. Grell y H. Machleidt, Liebigs. Ann. Chem. 699, 65 (1966); K.W. Rosemund, Chem. Ber. 90, 1927 (1957); Arndt y Amende, Ber. dtische. chem. Ges. 61, 1123 (1928) y W. E. Bachmann y W. S. Struve, Organic Reactions 1, 38 (1947)).

Los ácidos fosfónicos de la fórmula III son conocidos en parte de la bibliografía. Pueden ser preparados a partir de los correspondientes ésteres de ácido fosfónico por saponificación alcalina equimolar suave, por subsiguiente acidificación con un ácido mineral, y por extracción con un disolvente orgánico (véase por ejemplo H. W. Cooven, J. Amer. Chem. Soc. 79, 1963 (1957); W. Grell y H. Machleidt, Liebigs, Ann. Chem. 693, 134 (1966) y los mismos 699, 53 (1966); D. J. Martin y C.E. Griffin, J. org. Chem. 30, 4034 (1965) y B. Ackermann, J. Amer. Chem. Soc. 79, 6524 (1957)).

Según los métodos arriba citados, se prepararon por ejemplo las siguientes sustancias de partida:

1-hidroxí-3-(4,beta-dietilaminoetoxifenil)-butanona-(2), aceite con valor Rf: 0,9 (gel de sílice G de la



firma E. Merck, Darmstadt; sistema: benceno:acetato de etilo:metanol = 86:43:20).

1-hidroxi-3-metil-5(4,beta-morfolinoetoxifenil)-pentanona-(2). Punto de fusión del oxalato: 65-70°C.

5 1-hidroxi-3-metil-5-(4,beta-dimetilaminoetoxifenil)-pentanona-(2), aceite de valor Rf: 0,6 (gel de sílice G de la firma E. Merck Darmstadt; sistema: benceno:acetato de etilo:metanol = 86:43:20).

10 2-hidroxi-4',beta-morfolinoetoxi-acetofenona; p. de f. 88-89°C.

1-metil-3-cloroacetilindol; p. de f.: 149-151°C.

1-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-acetona; p. de f. 79-80°C.

15 1-hidroxi-3-(4-benciloxifenil)-acetona; pp de f. 99-101°C.

2-bromo-4'-ter.butil-acetofenona; p. de eb. 0,2: 129-130°C.

2-bromo-3'-cloro-4'-ciclohexil-acetofenona; p. de eb. 0,1 = 160°C.

20 2-bromo-4'-isobutil-acetofenona; p. de eb. 0,2 = 115-119°C.

2-bromo-3'-ter.butil-4'-metoxi-acetofenona; p. de eb. 0,18: 136-140°C.

25 2-bromo-3'-cloro-4'-metoxi-acetofenona. P. de f.: 99-101°C.

2-bromo-2'-cloro-4'-metoxi-acetofenona; p. de eb. 0,2: 120-124°C.

2-bromo-4'-metanosulfoniloxi-acetofenona; p. de f.: 78-79°C.

30 2-bromo-4',beta-cloroetoxi-acetofenona; p. de f.:



100-101°C.

4-bromoacetil-4'-metoxibifenilo; p. de f.: 114,5-116,5°C.

5 2,3',5'-tribromo-4'-amino-acetofenona; p. de f.: 147-150°C (con descomposición).

2-bromo-3'-acetamido-acetofenona; p. de f.: 101-103°C.

2,5'-dibromo-2',4'-dimetoxiacetofenona; p. de f.: 154-156°C.

10 2-bromo-4'-nitro-acetofenona; p. de f. 98-99°C.

2-bromo-3',4'-dimetoxi-propiofenona; p. de f. 83°C.

3-bromoacetil-2-metil-5-metoxi-benzofurano; p. de f. 85°C.

15 2-bromoacetil-3-metil-6-metoxi-benzofurano; p. de f. 106-108°C.

Los siguientes compuestos fueron identificados mediante sus espectros de RMN (Resonancia Magnética Nuclear) en deuterocloroformo, tetrametilsilano como patrón interno):

20 Acido alfa-dietilfosfono-propiónico, aceite

Espectro RMN:

	Triplete a 1,35 ppm	(6H)
	Duplete a 1,60 ppm	(3H)
	Cuadruplete a 3,10 ppm	(1H)
25	Cuadruplete a 4,30 ppm	(4H)
	Singulete a 10,80 ppm	(1H)

Acido alfa-dietilfosfono-metoxiacético, aceite

Espectro RMN:

	Triplete a 1,35 ppm	(6H)
30	Singulete a 3,60 ppm	(3H)

14.4.70

378824



Cuadruplete a 4,30 ppm (4H)
 Singulete a 4,50 ppm (1H)
 Singulete a 10,60 ppm (1H)

Acido alfa-dietilfosfono-etoxiacético, aceite.

5 Espectro de RMN:

Triplete a 1,35 ppm (6H)
 Cuadruplete a 3,70 ppm (2H)
 Cuadruplete a 4,30 ppm (4H)
 Singulete a 4,55 ppm (1H)
 Singulete a 10,5 ppm (1H)

10

Acido alfa-dietilfosfono-butoxiacético, aceite.

Espectro de RMN:

Triplete a 0,90 ppm (3H)
 Triplete a 1,35 ppm (6H)
 Multiplete a 1,5 ppm (4H)
 Triplete a 3,7 ppm (2H)
 Cuadruplete a 4,30 ppm (4H)
 Singulete a 4,50 ppm (1H)
 Singulete a 10,2 ppm (1H)

15

20 Acido alfa-dietilfosfono-fluoroacético, aceite que solidifica lentamente.

Espectro de RMN:

Triplete a 1,40 ppm (6H)
 Cuadruplete a 4,30 ppm (4H)
 Singulete a 5,30 ppm (1H)
 Singulete a 10,8 ppm (1H)

25

Acido alfa-dietilfosfono-cloroacético, aceite que solidifica lentamente.

Espectro de RMN:

30

Triplete a 1,40 ppm (6H)



Cuadruplete a 4,30 ppm (4H)
Singulete a 4,80 ppm (1H)
Singulete a 10,2 ppm (1H)

Acido alfa-dietilfosfono-caproico, aceite.

5 Espectro de RMN:

Triplete a 0,9 ppm (3H)
Triplete a 1,3 ppm (6H)
Multiplete a 1,3 ppm hasta 2,1 ppm (6H)
Multiplete a 3,0 ppm (1H)

10 Cuadruplete a 4,2 ppm (4H)
Singulete a 9,7 ppm (1H)

Las lactonas de ácido hidroxicrotónico son nuevas en su mayor parte; por el contrario, son conocidas, por ejemplo, los compuestos lactona de ácido 3-ciclohexil-4-hidroxicrotónico, lactona de ácido 3-fenil-4-hidroxicrotónico y lactona de ácido 3-(4-metoxifenil)-4-hidroxicrotónico.

Las lactonas de ácido hidroxicrotónico constituyen valiosos productos intermedios para la preparación de valiosos compuestos farmacéuticos que, por ejemplo, tienen propiedades dilatadoras de la coronaria, inótropas positivas o antiflogísticas. Además, por sí mismas tienen valiosas propiedades farmacéuticas; por ejemplo, las lactonas de ácido alcóxifenil-hidroxicrotónico sustituidas tienen un efecto reforzador de la potencia del corazón, y las lactonas de ácido alcoholifenil-hidroxicrotónico tienen un efecto antiflogístico.

Los siguientes ejemplos deben explicar el invento con más detalle:

30

378824

14.4.70



Ejemplo 1

Lactona de ácido 3-ciclohexil-4-hidroxi-crotónico.

11,6 g (82 milimoles) de ciclohexil-hidroximetil-
cetona y 16,9 g (86 milimoles) de ácido dietilfosfonoacé-
tico en 100 ml de benceno absoluto son mezclados bajo agi-
tación, gota a gota, a 5°C, con 17,7 g (86 milimoles) de di-
ciclohexil-carbodiimida en 30 ml de benceno absoluto. A
continuación, se agita durante 1 1/2 horas más a la tempe-
ratura ambiente, se filtra con succión de la diciclohexil-
urea formada, se lava posteriormente con benceno, y se con-
centra el filtrado en vacío. El cicloheilacetonil-éster de
ácido dietilfosfonoacético oleoso obtenido es recogido en
150 ml de dioxano absoluto y es mezclado bajo agitación
con 9,2 g de ter-butilato de potasio. En este caso, la tem-
peratura de la mezcla de reacción sube a 50°C. Se agita a
continuación durante 1 hora más sin calentamiento adicio-
nal, se elimina a continuación el disolvente en vacío y
se reparte el residuo entre agua acidificada y éter. La
solución etérea es separada, es secada, y el disolvente
es eliminado en vacío. El residuo oleoso obtenido es cro-
matografiado, para la purificación posterior, sobre 765 g
de gel de sílice (tamaño de grano 0,05-0,2 mm), con bence-
no:acetato de etilo (2:1). Después de una fracción previa,
se obtienen 8,6 g de lactona oleosa, que es purificada adi-
cionalmente por destilación en vacío. P. de eb. 0,07: 105-
106°C.

Ejemplo 2

Lactona de ácido 3-fenil-4-hidroxicrotónico.

4,85 g (36 milimoles) de 2-hidroxiacetofenona y
7,0 g (36 milimoles) de ácido dietilfosfonoacético son



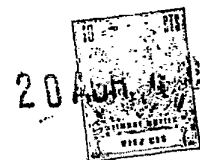
mezclados en 6 ml de piridina absoluta, gota a gota, con
2,6 ml de cloruro de tionilo. Después de agitar durante 2
horas a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción es
mezclada con agua y es extraída con cloroformo. La fase
5 clorofórmica es lavada con solución de carbonato de sodio,
es secada y es concentrada por evaporación. El éster fena-
cílico de ácido dietilfosfonoacético remanente es recogido
en 50 ml de dioxano y es mezclado con 2,6 g de ter-butila-
to de potasio. Después de agitar durante 6 horas a la tem-
10 peratura ambiente, se elimina el disolvente en vacío, y se
reparte el residuo obtenido entre ácido clorhídrico diluí-
do y acetato de etilo. La fase orgánica es separada, es se-
cada y el disolvente es eliminado en vacío. El residuo oleo-
so se cromatografía, para la posterior purificación, sobre
15 114 g de gel de sílice (tamaño de grano 0,05-0,2 mm) con
benceno:acetato de etilo (2:1). Después de una fracción
previa, se eluye lactona de ácido 3-fenil-4-hidroxicrotóni-
nico; al recrystalizar en ciclohexano se obtiene el produc-
to puro deseado, de punto de fusión 95°C.

20 Ejemplo 3

Lactona de ácido 3-fenil-4-hidroxi-crotónico.

8,1 g de ácido dietilfosfonoacético y 4,0 g de
2-diazo-acetofenona en 140 ml de dioxano absoluto son mez-
clados con 60 mg de CuCl_2 anhidro y son calentados hasta
25 desprendimiento incipiente de nitrógeno.

Después de comenzar a decaer el vigoroso despren-
dimiento de gases, se calienta todavía durante corto tiem-
po y luego se mezcla con 5,1 g de ter-butilato de potasio.
Después de 1 hora, se concentra por evaporación, se mezcla
30 el residuo con agua, se acidifica y se extrae con acetato



de etilo es cromatografiado, para la purificación poste-
rior, sobre gel de sílice (tamaño de grano 0,05-0,2 mm) con
benceno:acetato de etilo (2:1). Después de una fracción pre-
via, se obtiene lactona de ácido 3-fenil-4-hidroxi-crotóni-
co de punto de fusión 93°C (en ciclohexano)l

Ejemplo 4

Lactona de ácido 3-(4-metoxi-fenil)-4-hidroxicrotónico.

83,3 g (0,382 moles) de sal sódica del ácido
dietilfosfonoacético y 79,5 g (0,347 moles) de 2-bromo-4'-
metoxi-acetofenona son calentados en 250 ml de dioxano du-
rante 1 hora bajo agitación. La solución, enfriada a la tem-
peratura ambiente, del éster 4'-metoxifenacílico de ácido
dietilfosfonoacético es diluída a continuación con 650 ml
de dioxano y es mezclada con 38,9 g de ter-butolato de po-
tasio, subiendo a 60°C la temperatura de la mezcla de reac-
ción. Después de agitar durante 1 hora, el disolvente es
eliminado en vacío, el residuo es mezclado con agua y es
acidificado débilmente con ácido clorhídrico diluído. El
precipitado separado es filtrado con succión y es recrista-
lizado en etanol. P. de f.: 119-121°C.

Ejemplo 5.

Lactona de ácido 3-(4-metoxifenil)-4-hidroxicrotónico.

11,5 g de 2-bromo-4'-metoxi-acetofenona en 125
ml de benceno son mezclados con 12,5 g de dietilfosfonoace-
tato de sodio y son agitados a 60°C durante 1 1/2 horas.

Después de enfriar a la temperatura ambiente se
añaden 1,2 g de hidruro de sodio exento de aceite, el cual
se disuelve con desprendimiento de hidrógeno y elevación
de la temperatura. Después de 1 hora a 60°C, se enfría, se
separa la fase orgánica después de mezclar con hielo y áci-



do clorhídrico diluído, se seca y se concentra por evapo-
ración. Al recristalizar el residuo obtenido se obtiene
lactona de ácido 3-(4-metoxifenil)-4-hidroxicrotónico de
punto de fusión 120-121°C.

5 Ejemplo 6

Lactona de ácido 2-cloro-3-ciclohexil-4-hidroxicrotónico.

6,6 g de ciclohexil-hidroxiacetona y 13,9 g
de ácido dietilfosfonocloro-acético son disueltos en 40 ml
de glicoldimetil-éter absoluto y son mezclados a -20°C con
10 12,4 g de dicitclohexil-carbodiimida. Después de agitar du-
rante 2 1/2 horas a la temperatura ambiente, se filtra con
succión de la urea separada. Se mezcla el filtrado a conti-
nuación con 10,1 g de carbonato de potasio y se agita la
mezcla de reacción durante 10 horas a la temperatura ambien-
15 te. A continuación, el disolvente es eliminado en vacío, y
el residuo obtenido es repartido entre ácido clorhídrico
diluído y acetato de etilo. La fase orgánica es separada,
es secada, y el disolvente es eliminado en vacío. El resi-
duo obtenido es cromatografiado, para la purificación pos-
20 terior, sobre gel de sílice (tamaño de grano 0,05 - 0,2 mm)
con benceno y después con benceno-acetato de etilo. Después
de una fracción previa, se obtiene el producto de reacción
de punto de fusión 67-68°C (en éter de petróleo).

Ejemplo 7

25 Lactona de ácido 2-metil-3-ciclohexil-hidroxicrotónico.

A partir de ciclohexil-hidroxiacetona y
ácido 2-dietil-fosfono-propiónico en glicoldimetiléter,
análogamente al Ejemplo 1. P. de eb. 0,3: 111-112°C.

Ejemplo 8

30 Lactona de ácido 2-etoxi-3-ciclohexil-4-hidroxi-crotónico.

378824



A partir de ciclohexil-hidroximetilcetona y ácido dietil-fosfono-etoxiacético en glicoldimetiléter, análogamente al Ejemplo 1. P. de eb. 0,19: 101-108°C.

Ejemplo 9

5 Lactona de ácido 3- $\sqrt{1}$ -(4,beta-dietilaminoetoxifenil)-etil7-4-hidroxicrotónico.

A partir de 1-hidroxi-3-(4,beta-dietilaminoetoxifenil)-butanona-(2) y ácido dietilfosfonoacético, análogamente al Ejemplo 1. P. de eb. 0,7 : 150-160°C.

10 Ejemplo 10

Lactona de ácido 3- $\sqrt{3}$ -(4,beta-morfolinoetoxifenil)-butil7-4-hidroxicrotónico.

15 A partir de 1-hidroxi-3-metil-5-(4,beta-morfolinoetoxifenil)-pentanona-(2) y ácido dietilfosfonoacético, análogamente al Ejemplo 1. P. de f. del oxalato: 130-132°C.

Ejemplo 11

Lactona de ácido 3- $\sqrt{3}$ -(4,beta-dimetilaminoetoxifenil)butil7-4-hidroxicrotónico.

20 A partir de 1-hidroxi-3-metil-5-(4,beta-dimetilaminoetoxifenil)-pentanona-(2) y ácido dietilfosfonoacético, análogamente al Ejemplo 1. P. de f. del oxalato 125-127°C.

Ejemplo 12

25 Lactona de ácido 3-(4,beta-morfolinoetoxifenil)-4-hidroxicrotónico.

A partir de 2-hidroxi-4,beta-morfolinoetoxiacetofenona y ácido dietilfosfonoacético en glicoldimetiléter análogamente al Ejemplo 1. P. de f.: 132°C.

Ejemplo 13

30 Lactona de ácido 2-metoxi-3-(4,beta-morfolinoetoxifenil)-



4-hidroxicrotónico.

5 A partir de 2-hidroxi-4,beta-morfolinoetoxiacetofenona y ácido dietilfosfometoxiacético en glicoldimetiléter, análogamente al Ejemplo 1. P. de f. del hidrógenosulfato: 180-182°C.

Ejemplo 14

Lactona de ácido 2-cloro-3-(4,beta-morfolinoetoxifenil)-4-hidroxicrotónico.

10 A partir de 2-hidroxi-4,beta-morfolinoetoxiacetofenona y ácido dietilfosfocloroacético en glicoldimetiléter, análogamente al Ejemplo 1. P. de f. del clorhidrato: 137-139°C.

Ejemplo 15

Lactona de ácido 3-(4-acetoxifenil)-4-hidroxicrotónico.

15 A partir de 2-bromo-4'-acetoxiacetofenona y dietilfosfonoacetato de sodio en glicoldimetiléter, análogamente al Ejemplo 4. P. de f.: 136°C.

Ejemplo 16

20 Lactona de ácido 2-metoxi-4-acetoxifenil-4-hidroxicrotónico.

A partir de 2-bromo-4'-acetoxiacetofenona y dietilfosfometoxiacetato de sodio en glicoldimetiléter, análogamente al Ejemplo 4. P. de f. 133°C.

Ejemplo 17

25 Lactona de ácido 3-(4-ter.butilfenil)-4-hidroxicrotónico.

A partir de 2-bromo-4'-ter.butil-acetofenona y dietilfosfonoacetato de sodio en dioxano, análogamente al Ejemplo 4. P. de f.: 76-77°C.

Ejemplo 18

30 Lactona de ácido 3-(4-ciclohexilfenil)-4-hidroxicrotónico.

20 ABR 1970



A partir de 2-bromo-4'-ciclohexilacetofenona y dietilfosfonoacetato de sodio en dioxano, análogamente al Ejemplo 4. P. de f.: 84-86°C.

Ejemplo 19

5 Lactona de ácido 3-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-4-hidroxi-crotónico.

A partir de 2-bromo-3'-cloro-4'-ciclohexil-acetofenona y dietilfosfonoacetato de sodio en dioxano, análogamente al Ejemplo 4. P. de f. : 130°C.

10 Ejemplo 20

Lactona de ácido 2-etoxi-3-(4-clorofenil)-4-hidroxicrotónico.

A partir de 2-bromo-4'-cloroacetofenona y dietilfosfonoetoxiacetato de sodio en glicoldimetiléter, análogamente al Ejemplo 4. P. de f.: 107-109°C.

15

Ejemplo 21

Lactona de ácido 3-(4-isobutilfenil)-4-hidroxicrotónico.

A partir de 2-bromo-4'-isobutilacetofenona y dietilfosfonoacetato de sodio en dioxano, análogamente al Ejemplo 4. P. de f.: 77°C.

20

Ejemplo 22

Lactona de sodio 3-(3-ter.butil-4-metoxifenil)-4-hidroxicrotónico.

A partir de 2-bromo-3'-ter.butil-4'-metoxiacetofenona y dietilfosfonoacetato de sodio en dioxano, análogamente al Ejemplo 4. P. de f.: 114-115°C.

25

Ejemplo 23

Lactona de ácido 3-(3,4-metiléndioxifenil)-4-hidroxicrotónico.

30

A partir de 2-bromo-3',4'-metiléndioxifenil-ace-



tofenoa y dietilfosfonoacetato de sodio en dioxano, análogamente al Ejemplo 4. P. de f.: 224-226°C.

Ejemplo 24

5 Lactona de ácido 3-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-hidroxicrotónico.

A partir de 2-bromo-3'-cloro-4'-metoxiacetofenoa y dietilfosfonoacetato de sodio en glicoldimetiléter análogamente al Ejemplo 4. P. de f. 195-196°C.

Ejemplo 25

10 Lactona de ácido 3-(2-cloro-4-metoxifenil)-4-hidroxicrotónico.

A partir de 2-bromo-2'-cloro-4'-metoxiacetofenoa y dietilfosfonoacetato de sodio en glicoldimetiléter análogamente al Ejemplo 4. P. de f.: 175°C.

15 Ejemplo 26

Lactona de ácido 3-(3-cloro-4-butoxifenil)-4-hidroxicrotónico.

20 A partir de 2-bromo-3'-cloro-4'-butoxiacetofenoa y dietilfosfonoacetato de sodio, análogamente al Ejemplo 4. P. de f.: 99-100°C.

Ejemplo 27

Lactona de ácido 3-(4-metansulfoniloxifenil)-4-hidroxicrotónico.

25 A partir de 2-bromo-4'-metansulfoniloxiacetofenoa y dietilfosfonoacetato de sodio, análogamente al Ejemplo 4. P. de f.: 134-136°C.

Ejemplo 28

Lactona de ácido 2-(4,beta-cloroetoxifenil)-4-hidroxicrotónico.

30 A partir de 2-bromo-4',beta-cloroetoxiacetofeno-



na y dietilfosfonoacetato de sodio en dioxano, análogamente al Ejemplo 4. P. de f.: 135-136°C.

Ejemplo 29

Lactona de ácido 3-/4'-metoxibifenilil-(4)7-4-hidroxicrotónico.

5

A partir de 4-bromoacetil-4'-metoxibifenilo y dietilfosfonoacetato de sodio en glicoldimetiléter, análogamente al Ejemplo 4. P. de f.: 164-165°C.

Ejemplo 30

10

A partir de 2-bromo-3',4'-metiléndioxiacetofenona y dietilfosfonoacetato de sodio en dioxano, análogamente al Ejemplo 4. P. de f.: 226°C.

Ejemplo 31

Lactona de ácido 3-(4-amino-3,5-dibromofenil)-4-hidroxicrotónico.

15

A partir de 2,3,5'-tribromo-4-aminoacetofenona y dietilfosfonoacetato de sodio en dioxano, análogamente al Ejemplo 4. P. de f.: 225-227°C.

Ejemplo 32

20

Lactona de ácido 3-(3-acetamidofenil)-4-hidroxicrotónico.

A partir de 2-bromo-3'-acetamido-acetofenona y dietilfosfonoacetato de sodio en glicoldimetiléter, análogamente al Ejemplo 4. P. de f.: 247-248°C.

Ejemplo 33

25

Lactona de ácido 3-(2,4-dimetoxi-5-bromofenil)-4-hidroxicrotónico.

A partir de 2,5'-dibromo-2',4'-dimetoxiacetofenona y dietilfosfonoacetato de sodio en dioxano, análogamente al Ejemplo 4. P. de f.: 205-207°C.

30

Ejemplo 34



Lactona de ácido 3-(4-nitrofenil)-4-hidroxicrotónico.

A partir de 2-bromo-4'-nitro-acetofenona y dietilfosfonoacetato de sodio en glicoldimetiléter, análogamente al Ejemplo 4. P. de f.: 262°C.

5 Ejemplo 35

Lactona de ácido 3-(3,4-dimetoxifenil)-4-metil-4-hidroxicrotónico.

A partir de 2-bromo-3',4'-dimetoxipropiofenona y dietilfosfonoacetato de sodio en dioxano, análogamente al Ejemplo 4. P. de f.: 121-122°C.

10

Ejemplo 36

Lactona de ácido 3- $\sqrt{2}$ -metil-5-metoxibenzofuranil-(3) $\sqrt{7}$ -4-hidroxicrotónico.

A partir de 3-bromoacetil-2-metil-5-metoxi-benzofurano y dietilfosfonoacetato de sodio en dioxano, análogamente al Ejemplo 4. P. de f.: 200°C.

15

Ejemplo 37

Lactona de ácido 3- $\sqrt{3}$ -metil-6-metoxibenzofuranil-(2) $\sqrt{7}$ -4-hidroxicrotónico.

A partir de 2-bromoacetil-3-metil-6-metoxi-benzofurano y dietilfosfonoacetato de sodio en dioxano, análogamente al Ejemplo 4. P. de f. 192-194°C.

20

Ejemplo 38

Lactona de ácido 3- $\sqrt{1}$ -metilindolil-(3) $\sqrt{7}$ -4-hidroxicrotónico.

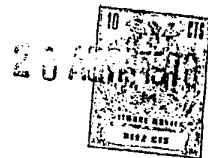
A partir de 1-metil-3-cloroacetilindol y dietilfosfonoacetato de sodio en dimetilformamida análogamente al Ejemplo 4. P. de f.: 202-204°C.

25

Ejemplo 39

Lactona de ácido 3-(4-metoxibencil)-4-hidroxicrotónico.

30



A partir de 1-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-acetona y ácido dietilfosfonoacético en glicoldimetiléter, análogamente al Ejemplo 1, o

5 a partir de 4-metoxibencil-diazometil-cetona y ácido dietilfosfonoacético en glicoldimetiléter análogamente al Ejemplo 3. P. de f.: 52-53°C.

Ejemplo 40

Lactona de ácido 3-(4-benciloxibencil)-4-hidroxicrotónico.

10 A partir de 1-hidroxi-3-(4-benciloxifenil)-acetona y ácido dietilfosfonoacético en glicoldimetiléter, análogamente al Ejemplo 1. P. de f.: 104-106°C.

Ejemplo 41

Lactona de ácido 2-flúor-3- Δ^4 -androstenon-(3)-il-(17)7-4-hidroxicrotónico.

15 A partir de 11-desoxicorticosterona y ácido dietilfosfonofluoroacético, análogamente al Ejemplo 1. P. de f.: 230-232°C.

Ejemplo 42

20 Lactona de ácido 2-etoxi-3- Δ^4 -androstenon-(3)-il-(17)7-4-hidroxicrotónico.

25 A una solución de 2,0 g de 11-desoxi-corticosterona y 1,6 g de ácido dietilfosfonoetoxiacético en 12 ml de benceno absoluto se añade gota a gota, bajo enfriamiento con agua helada, una solución de 1,4 g de díciclohexilcarbodiimida en 10 ml de benceno y a continuación se agita durante 5 horas a la temperatura ambiente. Después de filtrar con succión la díciclohexilurea separada, se concentra el filtrado en vacío, se disuelve el residuo en 15 ml de glicoldimetiléter y se añaden bajo agitación, a 50°C,
30 700 mg de ter-butylato de potasio. A continuación, se agi-



ta sin enfriamiento adicional durante 2 horas más, se elimina el disolvente en vacío y se reparte el residuo entre ácido acético diluido y éter. La fase orgánica es separada, es secada, y se elimina el disolvente en vacío. El residuo
 5 obtenido es cromatografiado, para la purificación posterior, sobre 100 g de gel de sílice (tamaño de grano 0,05-0,2 mm.; desactivado con 5% de agua), con acetato de etilo. Después de una pequeña fracción previa, se eluye el producto de reacción deseado. Al recristalizar en éter y subsiguientemente
 10 en benceno-éter de petróleo, se obtiene lactona de ácido 2-etoxi-3/ Δ^4 -androsteno-(3)-il-(17) γ -4-hidroxicrotónico de p. de f.: 142-144°C.

Ejemplo 43

Lactona de ácido 2-cloro-3-/ Δ^4 -androsteno-(3)-il-(17) γ -4-
 15 hidroxicrotónico.

A partir de 11-desoxicorticosterona y ácido dietilfosfeno-cloro-acético en glicoldimetiléter, análogamente al Ejemplo 42. P. de f.: 230-232°C.

Ejemplo 44

Lactona de ácido 2-metil-3-(4,beta-morfolinoetoxifenil)-4-
 20 hidroxicrotónico.

A partir de 2-hidroxi-4',beta-morfolinoetoxi-acetofenona y ácido alfa-dietilfosfonopropiónico en glicoldimetiléter, análogamente al Ejemplo 1. P. de f. del oxalato:
 25 170-173°C.

Ejemplo 45

Lactona de ácido 2-butil-3-/ $\bar{1}$ -metilindolil-(3) γ -4-hidroxicro-
 30 tónico.

A partir de 1-metil-3-cloroacetilindol y alfa-dietilfosfonohexanoato de potasio en dimetilformamida, análoga-



gamente al Ejemplo 4. P. de f.: 137-1390C.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 21 de Abril de 1.969, bajo el Nº P 19 20 176.4, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

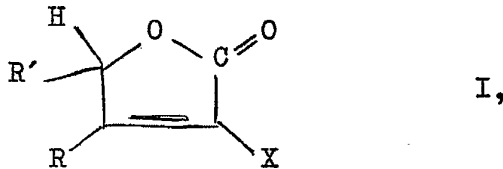
REIVINDICACIONES

10

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

15

1. Procedimiento para la preparación de lactonas de ácido hidroxicrotónico de la fórmula



20

en la que X significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcohol o alcoxi, R significa un radical alcohol, cicloalcohol, un radical arilo, aralcohol o heteroarilo eventualmente sustituido por grupos alcohol, cicloalcohol, amino, acilamino, alcohol sulfoniloxi, nitro, grupos alcoxi eventualmente sustituidos por radicales amino libres, monosustituidos o disustituidos, o átomos de halógeno o, caso de que X represente un átomo de halógeno o un grupo alcoxi, un radical esteroide, y R' significa un radical alcohol inferior o un átomo de hidrógeno, caracte-

25

30

14.4.70



2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente y a temperaturas entre -50° y $+150^{\circ}\text{C}$.

5 3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el subsiguiente cierre de ciclo se lleva a cabo en presencia de un alcoholato alcalino, amida alcalina, hidruro alcalino, hidróxido alcalino o carbonato alcalino, sin previo aislamiento de un cetoléster de la fórmula IV.

10 4. Procedimiento para la preparación de lactonas de ácido hidroxicrotónico.

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

15 Esta Memoria consta de 24 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 20 ABR. 1970

P.A.

20

25

30

JQ

14.4.70

378824