

4 1 1 9 9 3

28 MAR 1973



4 1 1 9 9 3

P.- 53.410

Int. Cl. C07c//A51k

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en ESPAÑA

Por VEINTE años

A nombre de PIERRE FABRE S.A.

sociedad anónima francesa

establecida en 48, Rue de Bassano, Paris 8º, Francia,

por: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE

CETO-ACIDOS AROMATICOS"

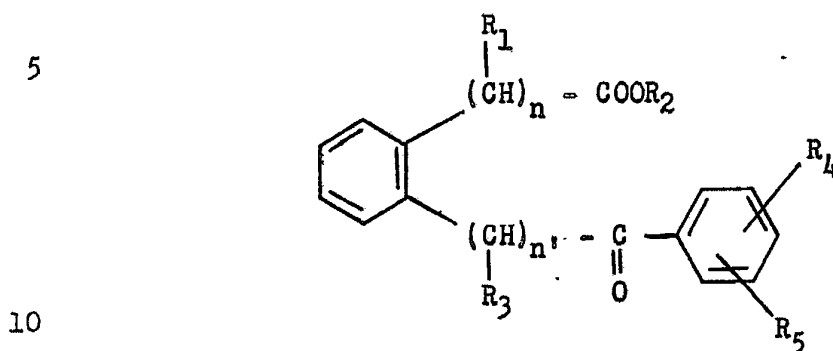
(Clase Internacional C07c)

411993

28



La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de obtención de derivados de la fórmula general



Fórmula I

R = alcoholo inferior; hidrógeno, halógeno

R₃ y R₁ = H ó alcoholo inferior

15 n y n' son iguales o diferentes, y pueden ser 0 ó 1

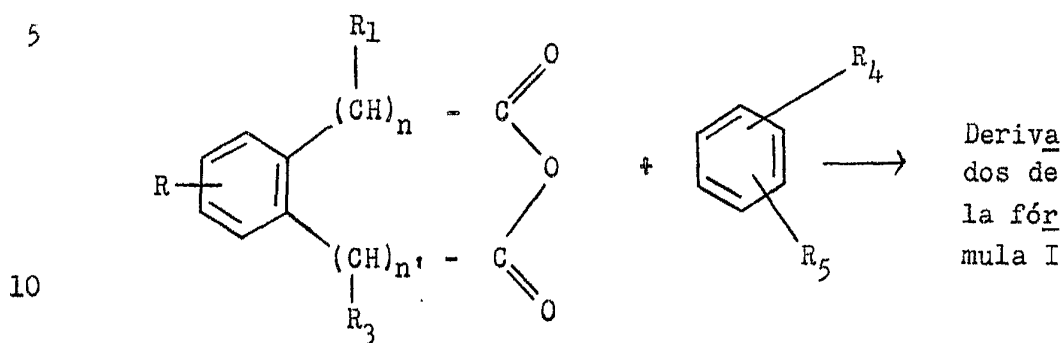
R₂ = H, alcoholo inferior, glicerilo

R₄ y R₅ = halógenos, H, alcoholo, alcoxi, trifluorometilo, hidroxilo, carboxilo, dialcohol-amina, etc.

20 Los derivados obtenidos por este procedimiento son útiles como medicamentos, y más particularmente para el tratamiento de los síndromes inflamatorios. Poseen además propiedades antálgicas y antiartrósicas, unidas a una baja toxicidad.

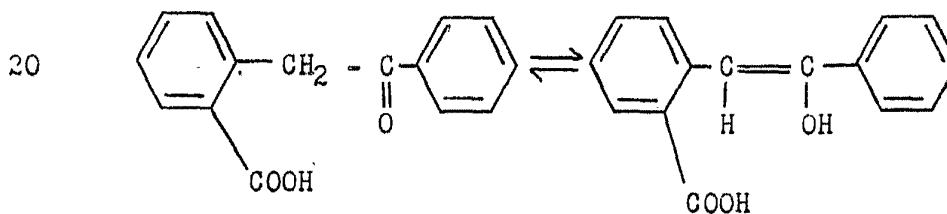
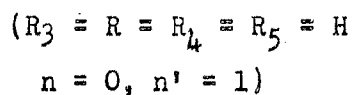
25 La reacción general consiste en la acción

de un sustrato aromático sobre un anhídrido de ácido, en presencia de un catalizador de ácido de LEWIS. El esquema de reacción es el siguiente:



A modo de ejemplo no limitativo, se cita la preparación de algunos derivados:

15 ACIDO BENZOIL-ORTO-TOLUICO



tautomería ceto-enólica

411993



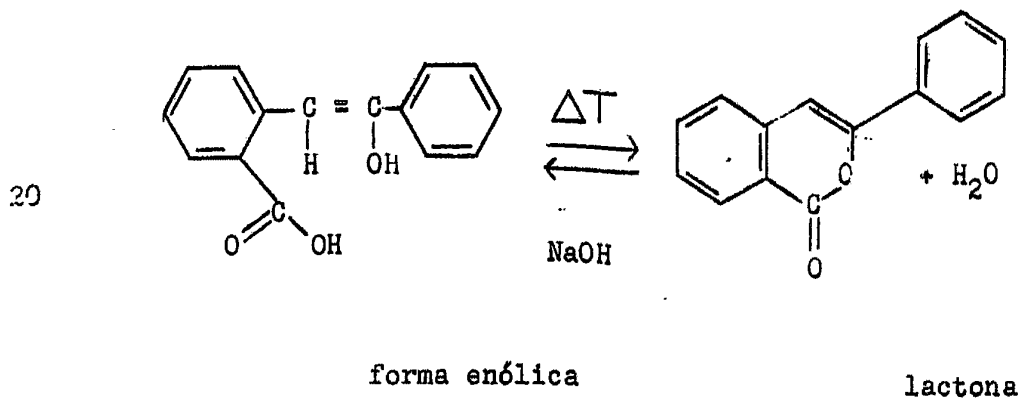
A la suspensión de 1 mol de anhídrido homoftálico en 1 litro de benceno se añaden 2 moles de cloruro de aluminio por fracciones.

5 En este caso particular, el sustrato aromático en exceso sirve de disolvente. Al cabo de 2 horas a temperatura ambiente, se calienta durante 1 hora a reflujo y después se destila una parte del disolvente.

El residuo se trata por medio de una mezcla de agua-hielo-ácido sulfúrico.

10 Se somete a extracción con un disolvente clorado; esta disolución contiene 2 isómeros: el ácido benzoil-ortotoluico y el ácido benzoil-2-fenil-acético.

15 Para separar los dos isómeros, se evapora hasta sequedad y se calienta a 150°C durante 1 hora; el ácido benzoil-ortotoluico se lactoniza según el esquema:



411993



Esta lactona es separada fácilmente del ácido benzoil-fenil-acético por tratamiento con una base diluída.

La lactona es tratada con una disolución de so-
sa en etanol a reflujo, durante 4 horas; se concentra, se
5 neutraliza, y, después del tratamiento habitual, se recu-
pera el ácido benzoil-ortotóluico. (rendimiento a partir
de la lactona, 90%).

- Fórmula empírica : $C_{15}H_{12}O_3$

- Punto de fusión : 164-165°C

10 - Características de solubilidad: insoluble en agua,
puede ser solubilizado en forma de sales con los metales
alcalinos; soluble en dimetilacetamida, cloruro de metil
eno, etanol, éter y N-metil-pirrolidona.

- cromatografía sobre placa: Sílice F 254 Merck:

15 Disolventes : benceno/dioxano/ácido acético
90/8/2

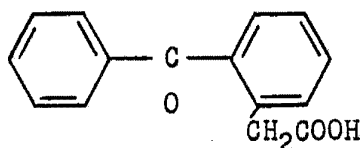
Revelado : lámpara ultravioleta o vapores
de yodo

Rf : 0,76

20 ACIDO BENZOIL-2-FENIL-ACETICO

Este derivado, isómero del anterior, es separado de la
lactona recuperada en forma de sal de sodio en disolu-
ción acuosa; por acidificación cristaliza. Puede ser
recristalizado en metanol caliente.

411993



5 (R₁ = R₄ = R₅ = R₂ = R = H, n=1, n'= 0)

- Fórmula empírica : C₁₅H₁₂O₃
- Punto de fusión : 125°C
- Características de solubilidad : inso-
10 luble en agua, soluble en etanol, di-
metilacetamida, N-metil-pirrolidona.
- Cromatografía sobre placa : Sílice F
254 Merck:

15 Disolvente: benceno/dioxano/ácido
acético 90/8/2

Revelado : lámpara ultravioleta
y vapores de yodo

Rf : 0,70

20 Este procedimiento puede ser generaliza-
do, y particularmente empleando sustratos aromá-
ticos sustituidos; en este caso, puede ser nece-
sario emplear un disolvente elegido entre los
siguientes: nitrobenceno, sulfuro de carbono,
cloruro de metileno.

25 Según este procedimiento se han obteni-

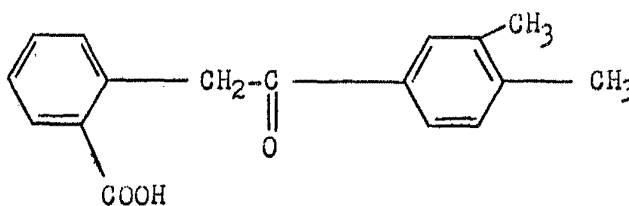
411993



do los derivados siguientes:

- ACIDO DIMETIL-3',4'-BENZOIL-ORTOTOLUICO

5



(n = 0, N' = 1, R₄ = R₅ = CH₃, R = R₃ = R₂ = H)

10

- Fórmula empírica : C₁₇H₁₆O₃

- punto de fusión : 169-170°C

- características de solubilidad : insoluble en agua, soluble en dimetilacetamida, cloruro de metileno y N-metil-pirrolidona.

15

- cromatografía sobre placa : Sílice Merck F 254:

Disolventes : benceno/dioxano/ácido acético
80/18/2

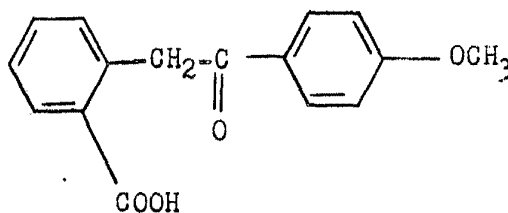
Revelado : Lámpara ultravioleta

Rf : 0,82

20

- ACIDO METOXI-4'-BENZOIL-ORTOTOLUICO

25



20-3-73

411993



($R_4 = OCH_3$, $R_5 = R = R_2 = R_3 = H$, $n = 0$, $n' = 1$)

- fórmula empírica : $C_{16}H_{14}O_4$

- punto de fusión: $172^{\circ}C$

- características de solubilidad: insoluble en
5 agua, soluble en cloruro de metileno, dimetil
acetamida.

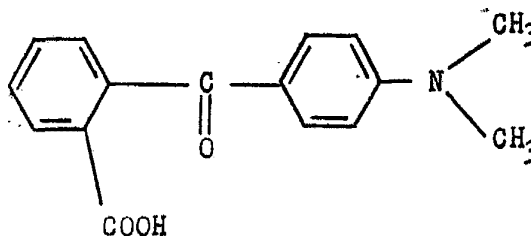
- cromatografía sobre placa : Sílice F 254 Merck:

Disolventes: benceno/dioxano/ácido acético 90/8/2

Revelado : lámpara ultravioleta

10 Rf : 0,46

- ACIDO (DIMETILAMINO-4'-BENZOIL)-2-BENZOICO



($n = n' = 0$, $R_4 = N \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$, $R_5 = R = R_2 = H$)

20 Este derivado, así como los obtenidos por
tratamiento de anhídridos simétricos, es recuperado
más fácilmente, pues no hay posibilidad de formación
de isómero.

- fórmula empírica : $C_{16}H_{15}O_3N$

25 - punto de fusión : $208^{\circ}C$

411993



- Características de solubilidad : insoluble
en agua, soluble en etanol y cloruro de
metileno.

- cromatografía sobre placa : Sílice Merck
F 254

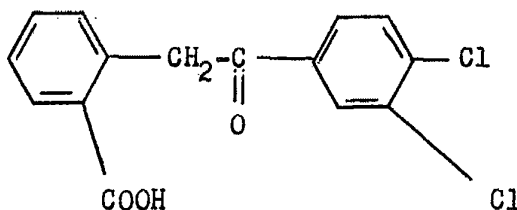
Disolventes: butanol/ácido acético/agua
6/2/2

Revelado : Lámpara ultravioleta

Rf : 0,80

10

- ACIDO DICLORO-3',4'-BENZOIL-ORTO-TOLUICO



15

($R_4 = R_5 = \text{Cl}$, $n' = 1$, $n = 0$, $R = R_2 = R_3 = \text{H}$)

- fórmula empírica : $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{O}_3$

- punto de fusión : $174\text{-}176^\circ\text{C}$

20

- características de solubilidad : insoluble en agua,
soluble en acetona.

- cromatografía sobre placa:

Sílice Merck F 254

Disolventes : benceno/dioxano/ácido acético

25

90/25/4

20-3-73

- 9 -

411993

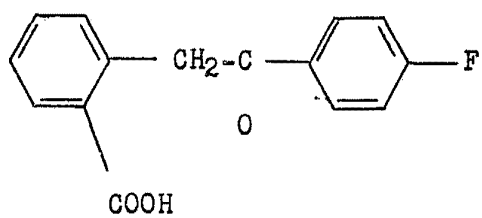
28 MAR 1973
REC 478

Revelado : Lámpara ultravioleta

Rf : 0,88

- ACIDO FLUORO-4-BENZOIL-ORTO-TOLUICO

5



10

- fórmula empírica : $C_{15}H_{11}F O_3$
- punto de fusión : 186-187°C
- espectro infrarrojo: \checkmark (desoxibenzoína $C=O$ a 1670 cm^{-1} y ácido)

15

- características organolépticas : cristales blancos
- características de solubilidad : insoluble en agua, poco soluble en cloroformo, bastante soluble en éter, y soluble en dimetilformamida.

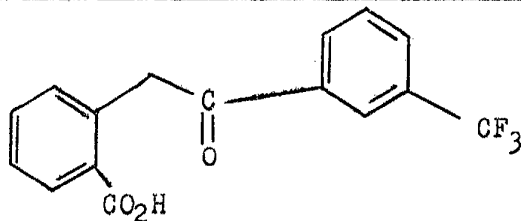
20

- cromatografía sobre placa Merck F 254
Disolventes : Eter de petróleo/benceno/dioxano/ACOH 55/40/4,5/0,5
Revelado : ultravioleta
Rf : 0,32

411993



- ACIDO TRIFLUORO-METIL-3-BENZOIL-ORTO-TOLUICO



- fórmula empírica : $C_{16}H_{11}F_3O_3$

- punto de fusión : 142-143°C

10

- espectro infrarrojo :) $C=O$ (ácido) a
1690 cm^{-1}

15

) $C=O$ (desoxiben
zoína) a 1680 cm^{-1}

- características organolépticas : cristales
blancos

- características de solubilidad : insoluble
en agua, soluble en éter y en acetona.

20

- cromatografía sobre placa Merck F 254:

Disolventes : ácido acético/dioxano/ben
ceno 4/25/90

Revelado : Ultravioleta y yodo

Rf : 0,87

25

Los ácidos obtenidos según el procedimiento an-

20-3-73

411993

28

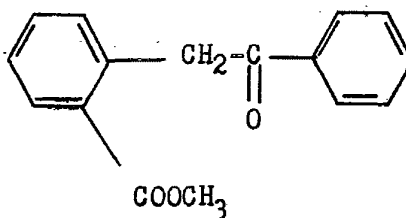


terior pueden ser tratados de manera habitual para obtener los ésteres o las sales correspondientes.

A modo de ejemplo no limitativo, se citan:

Ester metílico del ácido benzoil--orto-toluico

5



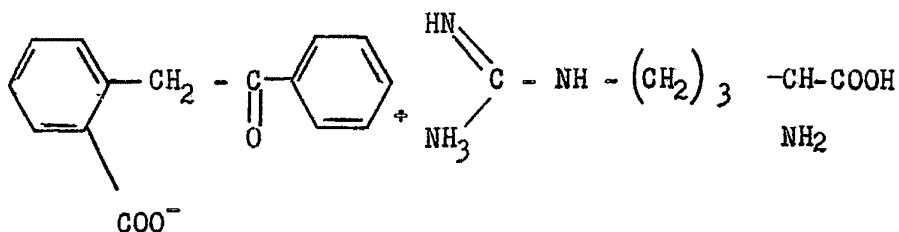
10

- fórmula empírica : $C_{16}H_{14}O_3$
- punto de fusión: $109^{\circ}C$
- características organolépticas : cristales de color beige.
- características de solubilidad : insoluble en agua, soluble en acetona.

15

Sal de arginina del ácido benzoil--orto-toluico

20



25

- fórmula empírica : $C_{21}H_{26}N_4O_5$
- punto de fusión : $130^{\circ}C$
- características organolépticas : cristales de color beige.

411993



- características de solubilidad : soluble en
agua e insoluble en acetona.

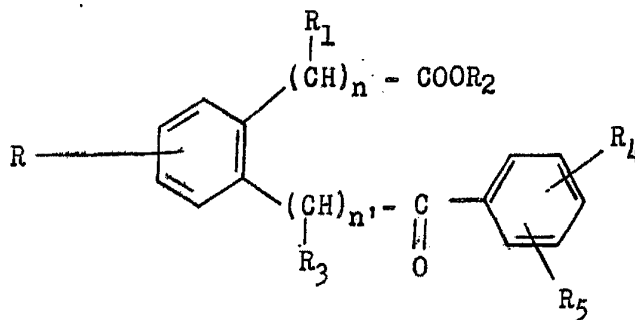
Estos derivados han sido objeto de estudios
farmacológicos, determinándose la toxicidad, así como
la actividad anti-inflamatoria y antálgica.

Esta solicitud que corresponde a las pre-
sentadas en Francia, los días 24 de Febrero de 1972,
bajo el N^o 72.06402 y 2 de Febrero de 1973, bajo el
N^o 73.03898, se acoge a los beneficios del artículo
51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva,
que se presentan para que sean objeto de esta soli-
citud de Patente de Invención en España, por VEINTE
años, son los que se recogen en las reivindicaciones
siguientes:

1^a.- Un procedimiento de preparación de
derivados de la fórmula:



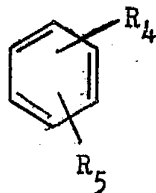
25

20-3-73

411993

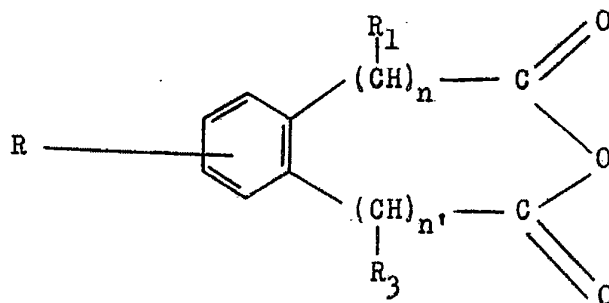


en donde R es alcoholo inferior, hidrógeno o halógeno,
 no, R_1 y R_3 pueden ser hidrógeno o alcoholo inferior;
 n y n' iguales o diferentes pueden ser 0 ó 1; R_2 puede
 ser hidrógeno, alcoholo inferior, y glicerilo; R_4 y
 5 R_5 pueden ser halógenos, hidrógeno, alcoholo, alcoxi,
 trifluorometilo, hidroxilo, carboxi, dialcoholamina;
 así como las sales terapéuticamente aceptables de
 los ácidos carboxílicos obtenidos, caracterizado por-
 que consiste en hacer reaccionar un sustrato aromáti-
 10 co sustituido o no, de fórmula



15

con un anhídrido de ácido de la fórmula



20

25

en donde R, R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , n y n' tienen los mismos
 significados antes citados.



411903

28
15 MAR 1973

- 2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, en el cual la reacción se efectúa en presencia de un catalizador ácido de Lewis : $AlCl_3 - BF_3 \dots$
- 5 3^a.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, en el cual la reacción se efectúa eventualmente en un disolvente tal como: cloruro de metileno, sulfuro de carbono, nitrobenzeno, y similares.
- 10 4^a.- Procedimiento según las reivindicaciones precedentes, en el cual el anhídrido utilizado es el anhídrido homoftálico.
- 5^a.- Procedimiento según las reivindicaciones precedentes, en el cual el sustrato aromático es el benceno.
- 15 6^a.- Procedimiento según las reivindicaciones precedentes, en el cual el sustrato aromático es un benceno halogenado.
- 7^a.- Procedimiento según las reivindicaciones precedentes en el cual el sustrato aromático es un metoxibenceno.
- 20 8^a.- Procedimiento según las reivindicaciones precedentes en el cual el anhídrido utilizado es el anhídrido ftálico y el sustrato es un dialcohol aminobenceno.
- 25 9^a.- Procedimiento según las reivindicaciones

20-3-73



411993



ciones precedentes, en el cual los derivados ácidos se salifican por arginina.

5

10ª.- Procedimiento según las reivindicaciones precedentes, en el cual los derivados ácidos obtenidos se salifican por piperazina.

11ª.- Procedimiento según las reivindicaciones precedentes, en el cual los derivados ácidos se esterifican para obtener los ésteres metílicos correspondientes.

10

12ª.- Procedimiento según las reivindicaciones precedentes, según el cual los derivados ácidos se esterifican para obtener los ésteres de glicerina correspondientes.

15

13ª.- UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE CETO-ACIDOS AROMATICOS.

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

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

20

Madrid, 28 MAR. 1973

P.A.

20-3-73

- 16 -

f.b.

