

419871



CO 7c // 461K

Nº 419.871

FE. 12-2-76

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

Residencia: Turnhoutsebaan 30, BEERSE, Bélgica.

Enunciado: " UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN
DERIVADO DE UN ACIDO AROIL - α -R₂, α -R₃-FENI
LACETICO ".

Prioridad: de las solicitudes de patente estadounidenses
Nº 300.079 del 24 de Octubre de 1972 y Nº
395.877 del 10 de Septiembre de 1973.

419871



1

RESUMEN DE LA INVENCION

Compuestos de la clase de ácidos aroil-fenilacéticos y sus correspondientes ésteres, amidas y ácidos hidroxámicos, útiles como agentes anti-inflamatorios y ciertos precursores nuevos de los mismos.

5

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Esta invención pertenece al campo de los ácidos aroil-fenilacéticos y a sus ésteres, amidas y ácidos hidroxámicos, que presentan actividad anti-inflamatoria. Los compuestos de la invención difieren principalmente de los de la técnica anterior en el carácter de la función aroilo.

10

La técnica anterior puede ser representada por la siguiente referencia:

15

Memoria de la patente médica francesa 8440M;

Patente francesa nº 1.589.691;

Memoria de la patente médica francesa 7956M;

Chem. Abstr., 71, 91097s;

Chem. Abstr., 73, 66268g;

Patente francesa nº 1.516.775;

20

Memoria de la patente médica francesa 5903M;

Chem. Abstr., 73, 77035e y

Memoria de la patente médica francesa 6444M.

25

DESCRIPCION DEL INVENTO

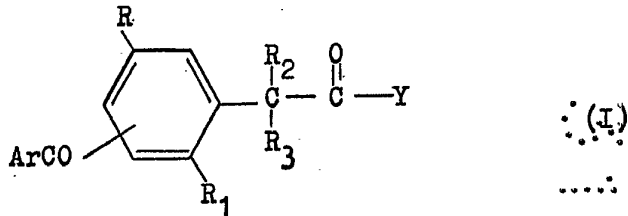
Esta invención se refiere a nuevos ácidos aroil-fenilacéticos y a ciertos ésteres, amidas y ácidos hidroxámicos

419871



1 de los mismos. Estos nuevos compuestos pueden ser representa
dos por la siguiente fórmula:

5



donde

10 ArCO es un sustituyente aroilo, cuya función Ar es un
miembro seleccionado entre el grupo formado por
2-tienilo, 5-alkuil(inferior)-2-tienilo, preferi-
blemente 5-metil-2-tienilo, 5-halo-2-tienilo, pre-
feriblemente 5-cloro-2-tienilo, 2-naftilo y 3-piri-
dilo, encontrándose dicho ArCO en la posición meta
o para con respecto a la función ácido acético;

15

R es un miembro seleccionado entre el grupo formado
por hidrógeno, halógeno, preferiblemente cloro y al-
quilo inferior, preferiblemente metilo, con la con-
dición de que, cuando R es halógeno o alquilo in-
ferior, entonces ArCO se encuentra en la posición
para antes mencionada y, cuando R es halógeno, en
tonces Ar es 2-tienilo, 5-alkuil(inferior)-2-tie-
nilo o 5-halo-2-tienilo;

20

R₁ es un miembro seleccionado entre el grupo formado
por hidrógeno, halógeno, preferiblemente cloro, y

25

87
419871



1 alquilo inferior, preferiblemente metilo, con la con-
dición de que, cuando R_1 es halógeno o alquilo infe-
rior, entonces $ArCO$ se encuentra en la posición meta
y, cuando R_1 es halógeno, entonces Ar es 2-tienilo,
5-alquil(inferior)-2-tienilo o 5-halo-2-tienilo;
5 R_2 es un miembro seleccionado entre el grupo formado por
hidrógeno, alilo y alquilo inferior, preferiblemente
metilo y etilo;
 R_3 es un miembro seleccionado entre el grupo formado por
10 hidrógeno y alquilo inferior, preferiblemente metilo,
con la condición de que, cuando R_3 es alquilo infe-
rior, entonces R_2 es alquilo inferior;
 R_2 y R_3 también pueden formar unidos un puente de alqui-
leno conteniendo de 2 a 5 átomos de carbono;
15 Y es un miembro seleccionado entre el grupo formado por
hidroxi, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, dialquil-
(inferior)amino-alquil(inferior)oxi y radicales ami-
no del grupo formado por $-NH_2$, anilino, haloanilino,
preferiblemente cloroanilino, alquil(inferior)anilino,
20 como metilanilino, alquil(inferior)oxi-anilino, pre-
feriblemente metoxianilino, piperidino, $-NH-CH_2-CH_2OH$,
2-(2-tiazolinil)amino y $-NHOH$; cuando Y es el radical
 $-NHOH$, queda incluida dentro de la invención la forma
25 tautomérica ácido hidroxámico.

419871



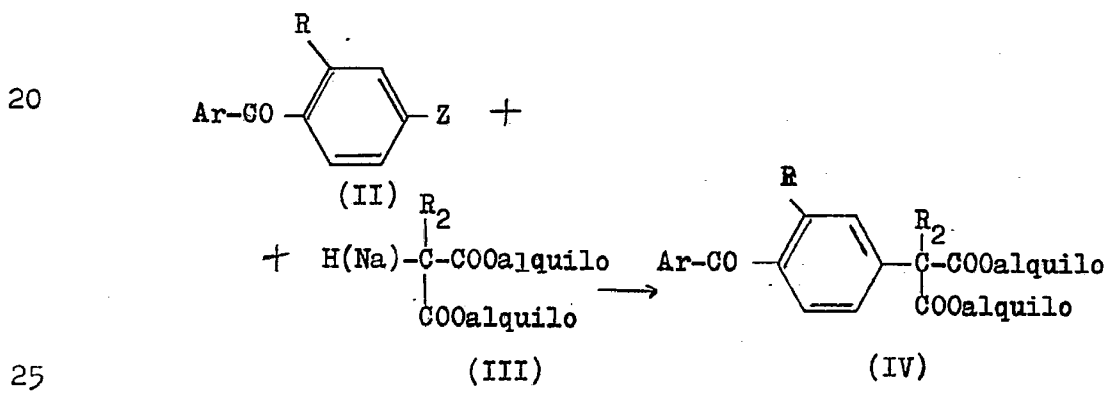
1 En el sentido utilizado aquí, "alquilo inferior" pue-
de ser de cadena lineal o ramificada y contener de 1 a 5 áto-
mos de carbono como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, iso
propilo, butilo, pentilo y similares. El término "halo" es
5 genérico para flúor, cloro, bromo y yodo.

Los derivados de ácido para-aroil-fenilacético de fór-
mula (I), donde R_3 es hidrógeno, se preparan convenientemente
por reacción de una aril-cetona apropiada de fórmula (II),
donde Ar y R son los definidos anteriormente y Z es un grupo
saliente apropiado, preferiblemente una fluorfenil-arilceto-
10 na con un 2- R_2 -malonato de dialquilo inferior de fórmula (III),
preferiblemente el éster dietílico, en un disolvente orgánico
inerte a la reacción adecuado. Es ventajoso desplazar el hi-
drógeno activo de la posición 2 de (III) con un metal alcal-
15 lino, preferiblemente sodio, por tratamiento con una base
apropiada, por ejemplo un hidruro de metal alcalino como el
hidruro sódico, antes de la reacción con (II). En el sentido
empleado aquí, el término "disolvente orgánico inerte fren-
te a la reacción" comprende cualquier líquido orgánico que
20 solubilice o disperse a las sustancias reaccionantes (II) y
(III) y no interfiera con su interacción, por ejemplo, hexa-
metilfosforamida, nitrometano, dimetilsulfóxido, dimetil-
formamida y similares. El diéster así obtenido (IV) se hi-
droliza después, preferiblemente empleando condiciones de
25 hidrólisis alcalina, por ejemplo calentando una mezcla de

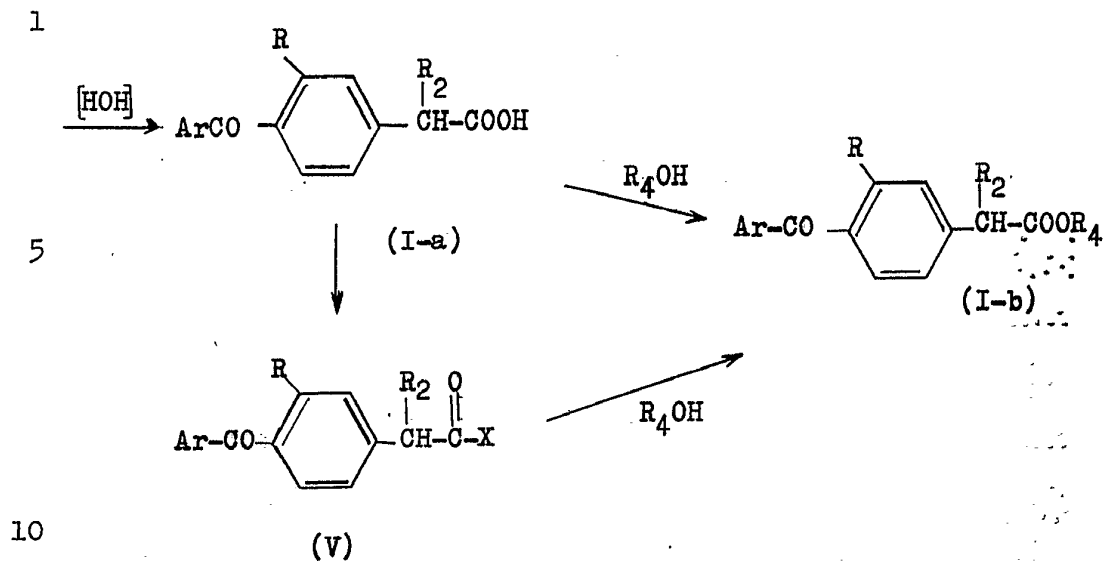
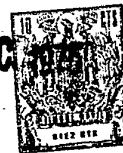


419871

1 (IV) con una solución de un hidróxido de metal alcalino para
 formar la correspondiente sal metálica alcalina del ácido co
 rrespondiente y después acidular la sal resultante para dar
 los ácidos fenilacéticos deseados (I-a). Estos últimos pue-
 5 den ser sometidos después a procesos de esterificación norma-
 les, por ejemplo: (a) por tratamiento con un alcohol apropia-
 do (R₄OH) en medio ácido o (b) por conversión en primer lu-
 gar del ácido en la forma salina de metal alcalino corres-
 pondiente mediante tratamiento con una base metálica alcali-
 10 na apropiada, v.g. hidruro sódico, y después reacción de
 dicha sal con un haluro de R₄ apropiado en un disolvente po-
 lar adecuado; o (c) por conversión del ácido en el haluro de
 ácido y después reacción de dicho haluro con el alcohol apro-
 piado para dar los ésteres deseados (I-b) donde Ar, R y R₂
 15 son los definidos anteriormente y R₄ es alquilo o dialquil-
 (inferior)aminoalquilo(inferior). Las reacciones anteriores
 pueden ser ilustradas por el siguiente esquema:

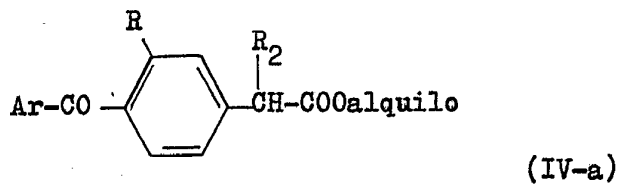


419871



Además, los ésteres de fórmula (I-b) también pueden ser preparados convenientemente por transesterificación de un éster alquílico inferior con un alcohol superior o con el dialquilaminoalcohol apropiado, por ejemplo en presencia de un promotor alcalino de la reacción.

Se ha encontrado que la reacción antes mencionada entre (II) y (III) puede formar una mezcla del diéster (IV) y el monoéster (IV-a), procediendo dicho monoéster de la descomposición del diéster:



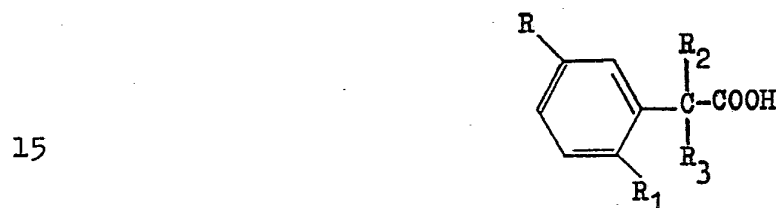
419871



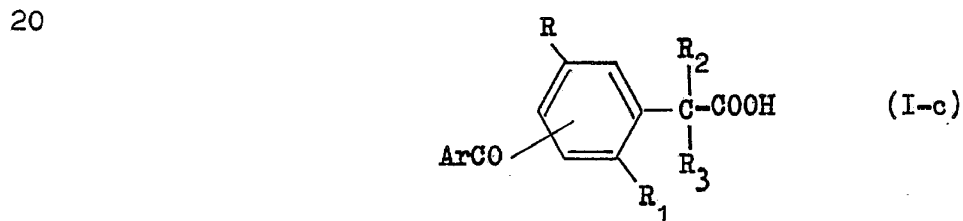
1 El monoéster, que puede ser aislado por medios convencionales, por ejemplo por destilación, se somete después a una hidrólisis normal de éster en ácido para dar el derivado de ácido fenilacético deseado de fórmula (I-a).

5 Los malonatos de dialquilo inferior de fórmula (IV) se consideran compuestos nuevos y, en vista de su utilidad como precursores para la obtención de los compuestos de fórmula (I), constituyen una característica adicional de esta invención.

10 Esta invención también consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula haluro de ArCO, bajo las condiciones de la reacción de Friedel-Crafts, para preparar un compuesto de fórmula



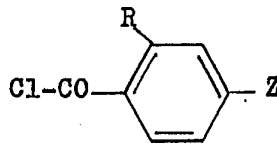
25



419871

1 preferiblemente usando disulfuro de carbono como disolvente.

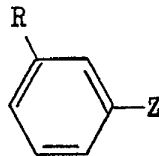
Las arilcetonas de fórmula (II) se obtiene fácilmente por una reacción de Friedel-Crafts entre un compuesto aromático apropiado de fórmula Ar-H, donde Ar es tienilo, 5-halo-2-tienilo o 5-alquil(inferior)-2-tienilo, y un haluro de carbonilo apropiado, preferiblemente el cloruro, de fórmula:



10

donde R y Z son los definidos anteriormente, en presencia de un ácido de Lewis, preferiblemente un haluro metálico como cloruro de aluminio, cloruro estannico y similares, en un disolvente adecuado como los que se emplean típicamente en una reacción del tipo de Friedel-Crafts, por ejemplo cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, disulfuro de carbono, nitrobenzeno, benceno anhidro (con SnCl_4) y similares. Inversamente, las cetonas de fórmula (II) pueden ser obtenidas por una reacción de Friedel-Crafts entre un benceno sustituido apropiado de fórmula:

20



25

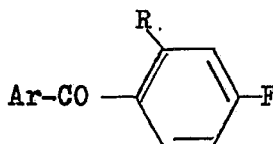
419871



1 donde R es hidrógeno o alquilo inferior y Z es el definido anteriormente, preferiblemente flúor, y un haluro de aril-carbonilo apropiado, preferiblemente el cloruro, de fórmula Ar-CO-Cl, donde Ar es el definido anteriormente.

5 Algunas de las fluorfenil-aril-cetonas de fórmula (II-a) se consideran también nuevas y, en vista de su utilidad como precursores en esta invención, estas cetonas constituyen otro aspecto de la misma. Estas nuevas cetonas pueden ser representadas por la siguiente fórmula genérica:

10



(II-a)

15

20

donde ArCO es un sustituyente arilcarbonilo cuya función Ar es un miembro seleccionado entre el grupo formado por 2-tienilo, 5-cloro-2-tienilo, 5-metil-2-tienilo y 3-piridilo; R es un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno y alquilo inferior; con la condición de que, cuando Ar es 2-tienilo, entonces R es halógeno o alquilo inferior y, cuando R es halógeno, entonces Ar es 2-tienilo, 5-halo-2-tienilo o 5-alquil(inferior)-2-tienilo.

25

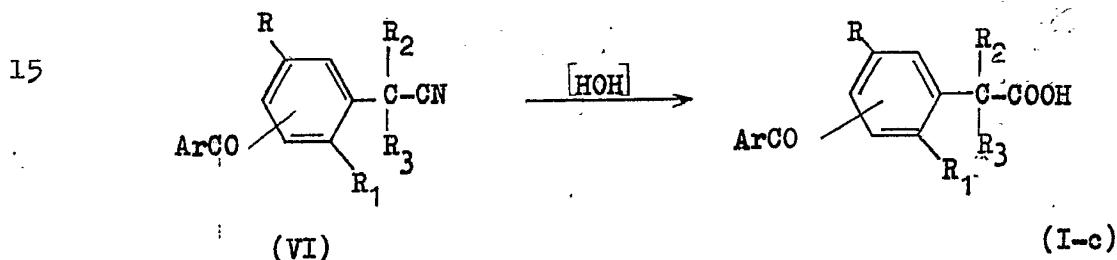
Los compuestos de fórmula (I) donde Y es un radical amino se obtienen fácilmente por métodos conocidos para la preparación de amidas o ácidos hidroxámicos. Por ejemplo, se obtienen tratando un éster alquílico inferior de fórmu-



419871

1 la (I-b) con una amina apropiada o con una sal de adición de
ácido de la misma, en un medio alcalino, o por reacción de
un haluro de acilo de fórmula (V) con una amina apropiada en
un disolvente adecuado.

5 Los ácidos meta- y para-arcilfenilacéticos de fórmula
(I) donde Y es OH y ArCO, R, R₁, R₂ y R₃ son los definidos
anteriormente, pueden prepararse por hidrólisis convencio-
nal de nitrilos en ácidos de los correspondientes arcil-fe-
nilacetoneitrilos de fórmula (VI), por ejemplo calentando a
10 reflujo el nitrilo con un ácido fuerte, como ácido sulfúri-
co acuoso (20-70 %); con ácido sulfúrico concentrado en pre-
sencia de ácido acético glacial o por hidrólisis alcalina,
por ejemplo, con hidróxido potásico en un alcohol.



20 Los ácidos fenilacéticos resultantes de fórmula (I-c)
se convierten fácilmente en los correspondientes compuestos
de fórmula (I) definidos anteriormente, por métodos conven-
cionales.

25 Los fenilacetoneitrilos de fórmula (VI-a) donde ArCO y
R₂ son los definidos anteriormente, R y R₁ son hidrógeno o
alquilo inferior, pueden prepararse mediante la siguiente

419871



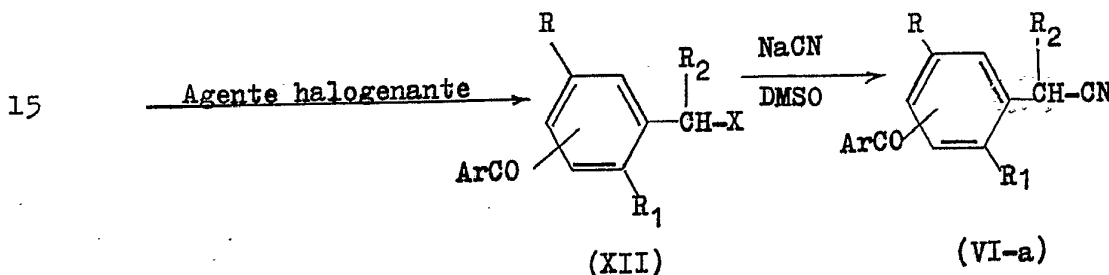
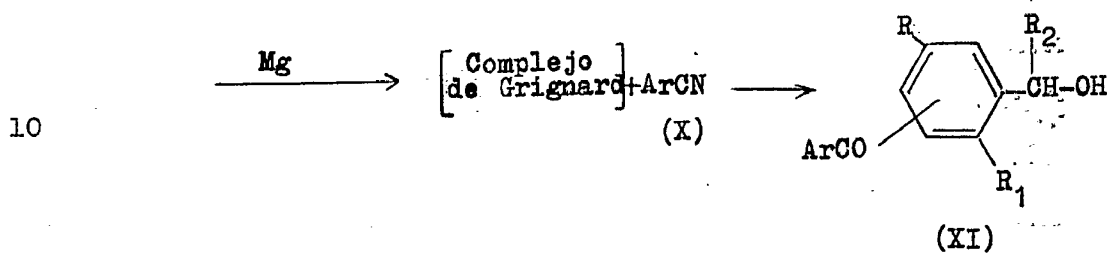
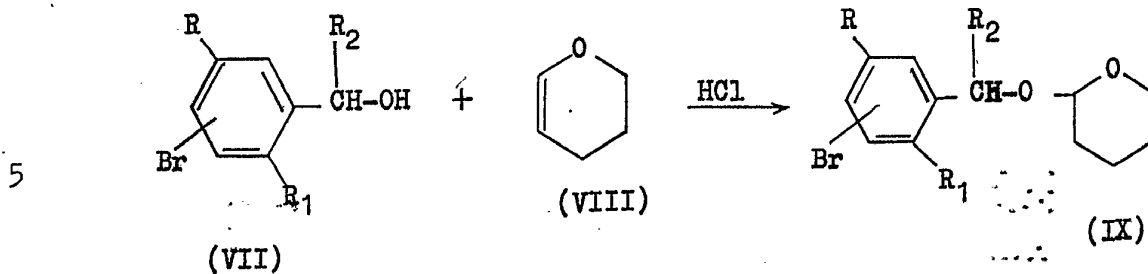
1 secuencia de reacción: una mezcla aproximadamente equimole-
cular de alcohol m- o p-bromobencílico (VII) y 3,4-dihidropira-
no (VIII), a la que se ha agregado HCl, se deja reaccionar
5 en frío (entre -10 y 0°C). El 2-(bromobenciloxi)tetrahidro-
pirano (IX) así obtenido, que puede ser aislado por técni-
cas convencionales, se convierte después en un complejo de
Grignard por tratamiento normal con magnesio en un disolven-
te adecuado como, por ejemplo, tetrahidrofurano y este com-
plejo de Grignard se hace reaccionar con un arilnitrilo apro-
10 piado de fórmula (X), donde Ar es el definido anteriormente,
para formar la cetona resultante de fórmula (XI). La fun-
ción hidroxil de esta última cetona se transforma en una fun-
ción éster reactiva (XII) por tratamiento con un agente apro-
15 piado, preferiblemente un agente de cloración o bromación,
como cloruro de tionilo, tribromuro de fósforo y similares,
en un disolvente adecuado, por ejemplo hidrocarburos aromá-
ticos, como benceno, tolueno, xileno y similares, éteres,
como éter dietílico, dioxano y similares y halohidrocarburos,
como cloroformo y similares. A su vez, la función éster reac-
20 tiva se transforma en una función nitrilo (VI-a), por ejem-
plo por tratamiento de (XII) con cianuro sódico en un disol-
vente adecuado como el dimetilsulfóxido. Pueden emplearse
temperaturas ligeramente elevadas (50-60°C) para aumentar
25 la velocidad de reacción.

La secuencia de reacción anterior es ilustrada median-

419871



1 te el siguiente esquema:

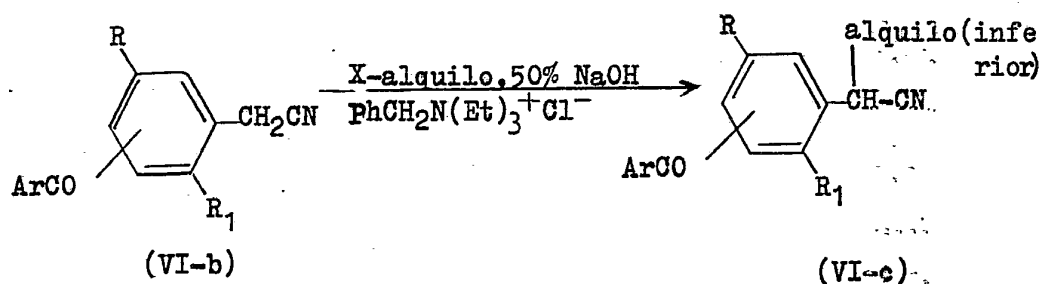


20 Los compuestos de fórmula (VI-c) donde Ar es tienilo, 5-halo-2-tienilo, 5-alquil(inferior)-2-tienilo, 3-piridilo y 2-naftilo y R y R₁ son hidrógeno, halógeno, preferiblemente cloro, o alquilo inferior, pueden prepararse por monoalquila-
 25 ción de un fenilacetonitrilo no sustituido en la posición α de fórmula (VI-b). Esto puede conseguirse por reacción de (VI-b) en un medio alcalino acuoso, por ejemplo en una solu-

419871



1 ción acuosa al 50 % de hidróxido sódico, con una cantidad
 5 equivalente de un haluro de alquilo adecuado, en presencia
 de una sal de amonio cuaternario, preferiblemente cloruro
 de N-bencil-trietilamonio.



10

La monoalquilación de (VI-b) también puede efectuarse
 por reacción de (VI-b) con un haluro de alquilo, en amonia-
 co líquido, en presencia de una cantidad equivalente de ami-
 da sódica.

15

La monoalquilación también se consigue haciendo reac-
 cionar (VI-b) con un haluro de alquilo, en presencia de un
 agente de metalación adecuado, como hidruro sódico en un di-
 solvente polar apropiado, siempre que el grupo alquilo im-
 pida estéricamente la dialquilación, como ocurre, por ejem-
 plo, con un grupo alquilo ramificado como isopropilo, iso-
 butilo y similares.

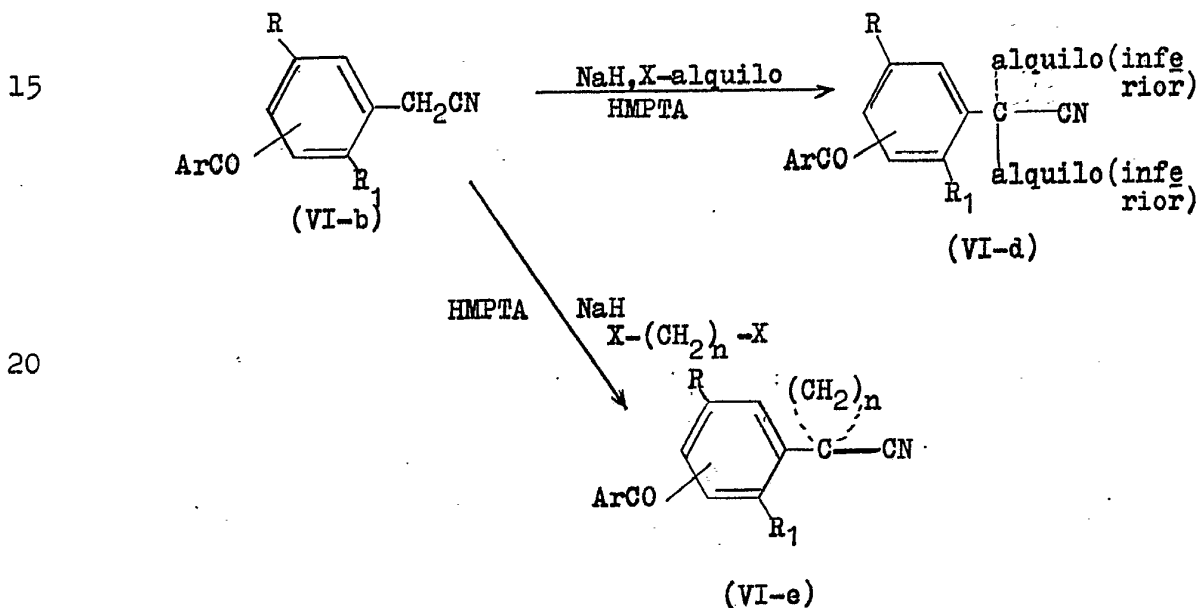
20

Los α -dialquil(inferior)-aróil-fenilacetonitrilos de
 fórmula (VI-d) se preparan convenientemente por dialquila-
 ción de (VI-b). La dialquilación puede realizarse haciendo
 25 reaccionar un fenilacetonitrilo de fórmula (VI-b) con un



1 haluro de alquilo apropiado, preferiblemente un yoduro de
alquilo, en un disolvente orgánico adecuado, como, por
ejemplo, hexametilfosforamida, nitrometano, dimetilformami-
da, dimetilsulfóxido y similares, en presencia de una base
5 apropiada, preferiblemente un hidruro metálico, como hidru-
ro sódico. Cuando la alquilación se realiza con una canti-
dad apropiada de un dihaluro de alquilenno adecuado, se ob-
tiene un homólogo cíclico de fórmula (VI-b), donde $(CH_2)_n$
es una cadena alquilénica de 2 a 5 átomos de carbono.

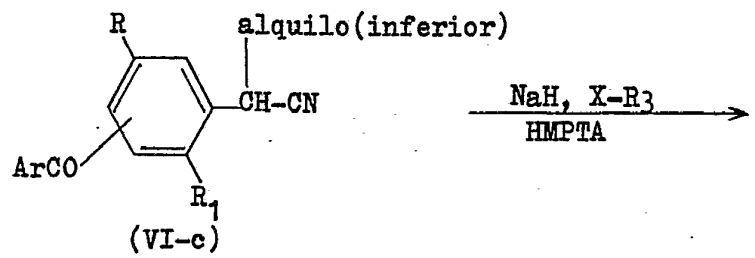
10 Alternativamente, cuando un α -alquil-aroil-fenilaceto-
nitrilo se alquila bajo condiciones similares, se obtiene
un α -dialquil-aroil-fenilacetonitrilo (VI-f) donde R_3 puede
ser un radical alquilo inferior diferente.



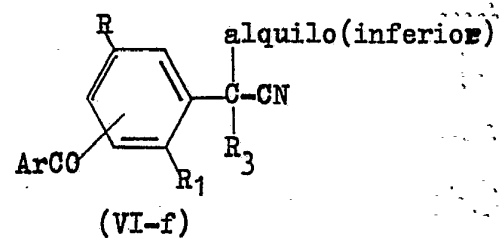
419879 1 DIC. 1970



1



5

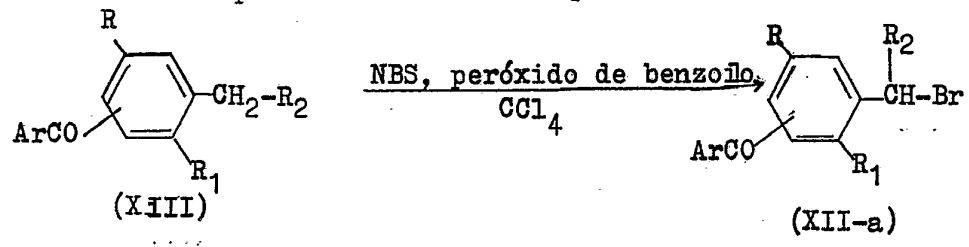


10

15

Los haluros de aroilbencilo de fórmula (XII-a) donde Ar es 2-tienilo, 5-halo-2-tienilo, 5-alquil(inferior)-2-tienilo o 2-naftilo; R y R₁ son hidrógeno o halógeno y R₂ es hidrógeno o alquilo inferior, pueden prepararse por bromación de una meta- o para-alquilfenil-aril-cetona adecuada de fórmula (XIII) con un agente de bromación conveniente, en un disolvente orgánico apropiado inerte frente a la reacción, como, por ejemplo, tetracloruro de carbono en presencia de un peróxido, como peróxido de benzoylo. La reacción se efectúa preferiblemente a temperaturas elevadas.

20

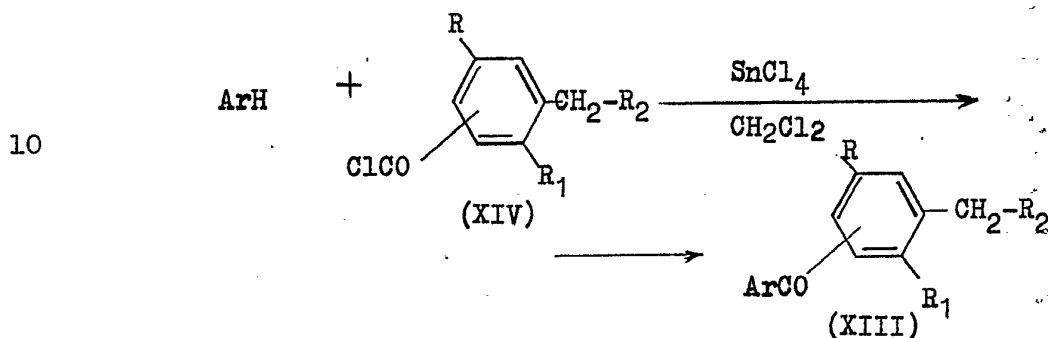


25

419871⁸¹

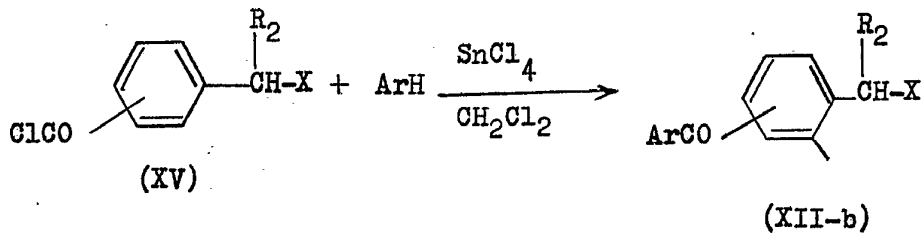
1 Se sobreentiende que los bromuros de fórmula (XII-a) pueden ser convertidos fácilmente en los correspondientes nitrilos por medios convencionales.

5 Estas alquilfenil-aril-cetonas de fórmula (XIII) pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar un haluro de meta- o para-alquilbenzoilo (XIV) con un compuesto ArH bajo condiciones de Friedel-Crafts:



15 Los compuestos de fórmula (XII-b), donde R₂ es el definido anteriormente, Ar es 2-tienilo, 5-halo-2-tienilo, o 5-alquil(inferior)-2-tienilo y X es halógeno, pueden prepararse por reacción de un haluro de α-haloalquilbenzoilo de fórmula (XV) con un compuesto ArH, en condiciones suaves de Friedel-Crafts, con lo que se produce selectivamente la acilación del compuesto arílico.

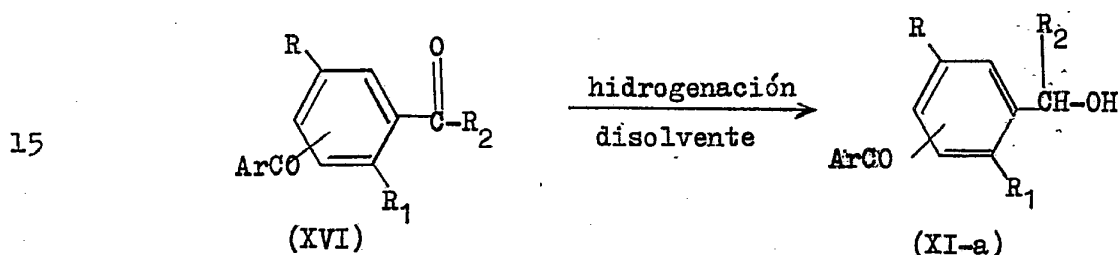
20



419871



1 Otro método para la preparación de los alcoholes meta-
 y para-arcilbencílicos de fórmula (XI-a), donde Ar, R y R₁
 son los definidos anteriormente y R₂ es hidrógeno o alquilo
 inferior, consiste en la reducción selectiva de una cetona
 5 de fórmula (XVI) con una cantidad equivalente de un agente
 hidrogenante adecuado, por ejemplo un borohidruro metálico,
 preferiblemente borohidruro sódico o cianoborohidruro sódico,
 en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo un alca-
 mol inferior como metanol, etanol, isopropanol y similares
 10 o con hidruro-terc-butóxido de litio y aluminio, preferi-
 blemente en un éter, como por ejemplo éter dietílico, tetra-
 hidrofurano, dioxano y similares.



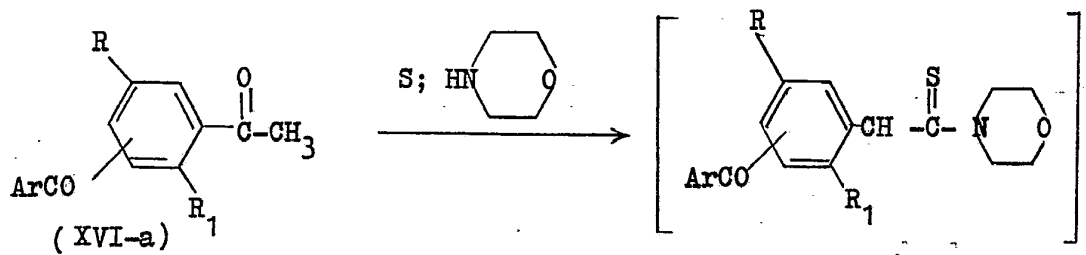
20 Los compuestos de fórmula (XVI) donde Ar es el defini-
 do anteriormente y R, R₁ y R₂ son hidrógeno o alquilo infe-
 rior, pueden prepararse a partir de derivados m- o p-bromo-
 benzofílicos de fórmula (XVII), cuya función carbonilo ha
 sido previamente protegida mediante un grupo protector ade-
 cuado, por ejemplo por cetalización. El acetal o cetal cí-
 clico resultante de fórmula (XVIII) se convierte después en
 25 un complejo de Grignard por el tratamiento habitual con

419871

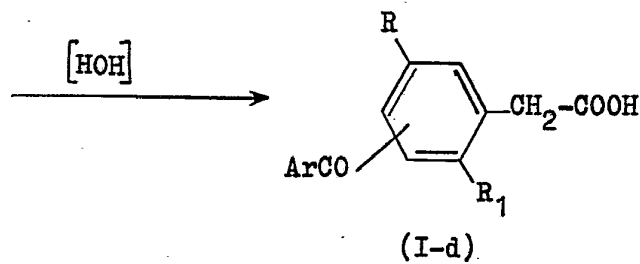


1

5

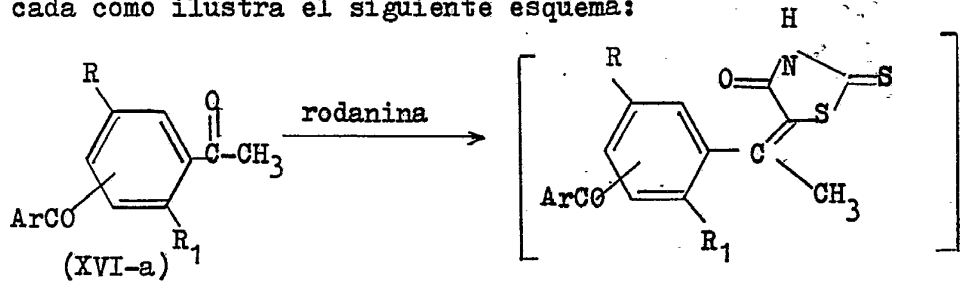


10

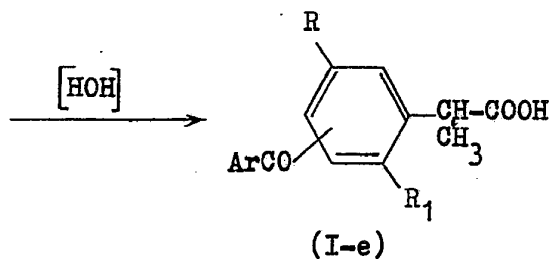


Los ácidos areilhidratrópicos de fórmula (I-e) se preparan convenientemente por una reacción de Willgeröd't, modificada como ilustra el siguiente esquema:

15



20

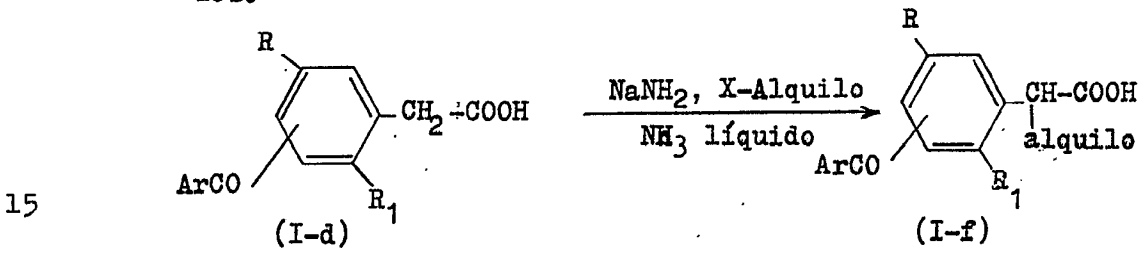


25

419871



1 Otro método posible para la preparación de los ácidos
 α-alquil(inferior)aroil-fenilacéticos de fórmula (I-f) con-
 siste en la alquilación de los correspondientes ácidos
 aroil-fenilacéticos no sustituidos en la posición α (I-d).
 5 Uno de los átomos α-hidrógeno activados es metalizado en
 primer lugar, por ejemplo por tratamiento del ácido con un
 agente de metalación apropiado como amida sódica en amonia-
 co líquido. Después se añade un haluro de alquilo, preferi-
 blemente un yoduro de alquilo y el ácido α-alquil-aroil-fe-
 10 nilacético resultante se purifica por medios convenciona-
 les.



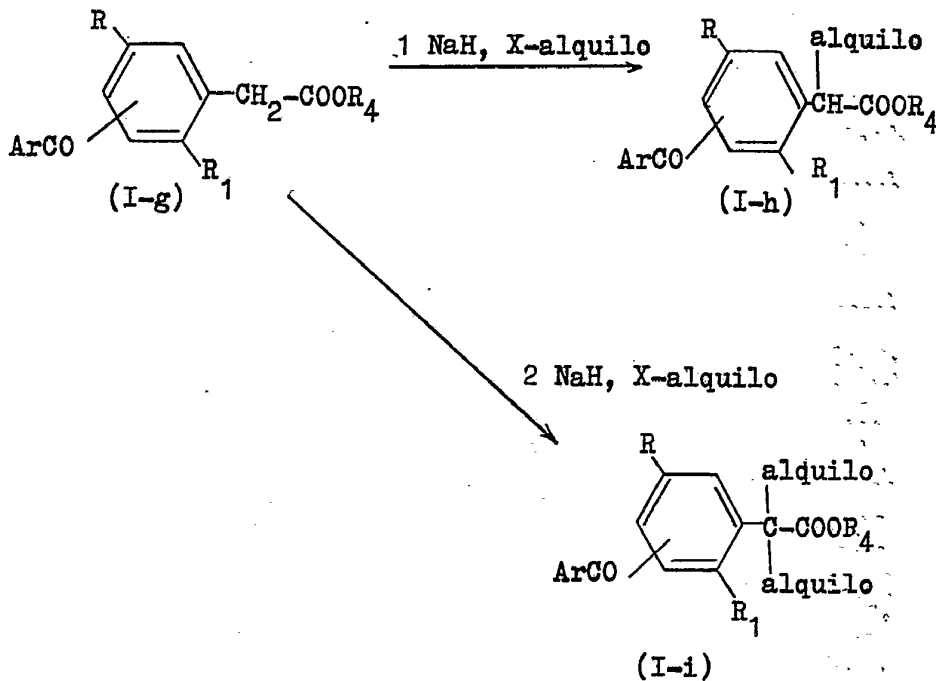
20 Los ésteres de los ácidos aroil-fenilacéticos (I-g),
 donde Ar, R, R₁ y R₄ son los definidos anteriormente, tam-
 bién pueden estar monoalquilados o dialquilados en la posi-
 ción α.

25 En un método, el éster se trata primero con una canti-
 dad apropiada de un agente de metalación como, por ejemplo,
 hidruro sódico en un disolvente orgánico adecuado inerte a
 la reacción como, por ejemplo, dimetilformamida, dimetilsul-
 fóxido, hexametilfosforamida y similares y después se hace

419871



1 reaccionar con una cantidad apropiada de un haluro de al-
 5 quilo adecuado para formar los compuestos α -alquilicos.

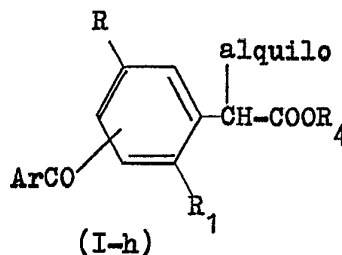
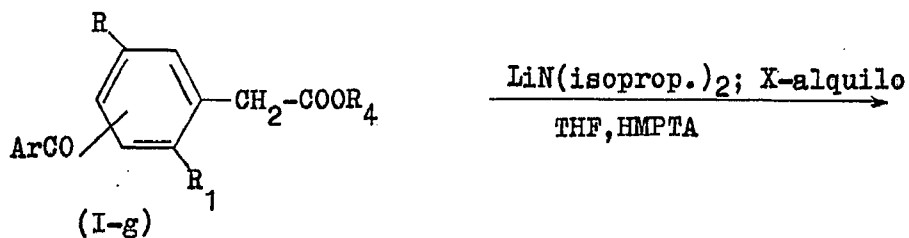


15

Otro método comprende la transformación de un éster
 de fórmula (I-g) en un enolato metálico, preferiblemente
 el enolato de litio, por tratamiento del éster con una amida
 de litio adecuada, preferiblemente la di-isopropilamida de
 20 litio en tetrahidrofurano y después reacción de éste con
 un agente alquilante conveniente como un haluro de alqui-
 lo, preferiblemente en presencia de hexametilfosforamida.

25

419871



Los ésteres resultantes se convierten fácilmente en los correspondientes ácidos y en sus derivados correspondientes de fórmula general (I), por métodos convencionales.

15 Otro método posible para la preparación de los ácidos p-arcoil-hidratrópicos donde Ar es el definido anteriormente; R, R₁ y R₃ son hidrógeno y R₂ es metilo, es el indicado en la siguiente secuencia de reacciones. Un éster alquí-

20 lico de ácido p-formilhidratrópico de fórmula (XIX) se convierte en el correspondiente monoéster de ácido dicarboxílico de fórmula (XX) por oxidación, preferiblemente bajo condiciones neutras como, por ejemplo, con peróxido de hidrógeno en acetona, con óxido de plata en agua o dioxano o con oxígeno en presencia de plata finamente dividida, en

25 un disolvente orgánico adecuado, inerte frente a la reacción, como dioxano, benceno, tolueno, xileno y similares.

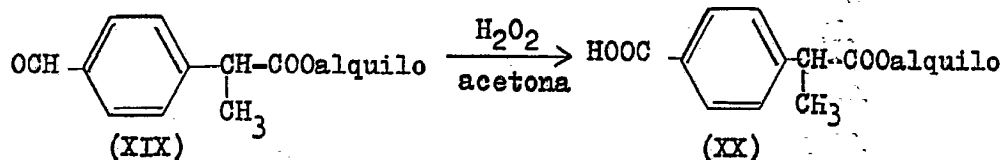
419871



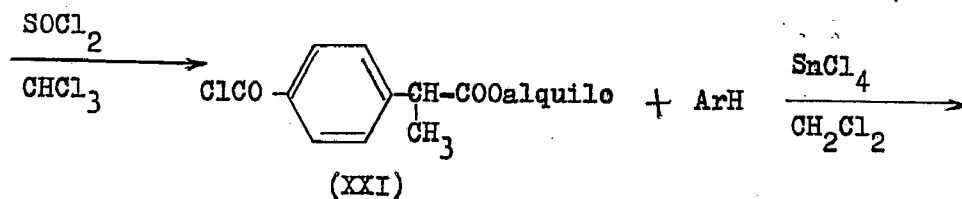
1 Después el grupo carboxilo es convertido selectivamente en
 un grupo halocarbonilo por métodos conocidos como, por ejem
 plo, por tratamiento con cloruro de tionilo en cloroformo,
 en presencia de trazas de piridina como promotor de la reac
 5 ción.

El haluro de acilo resultante se hace reaccionar des
 pués con un compuesto aromático bajo condiciones de Friedel-
 Crafts, dando el ácido de fórmula (I-j).

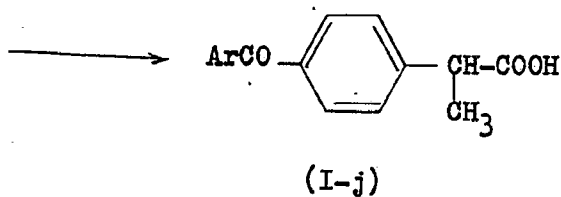
10



15



20

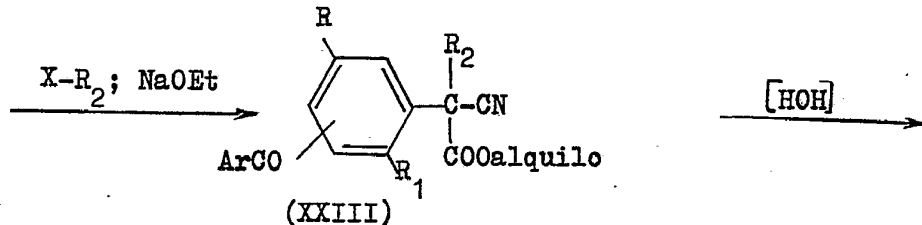


25

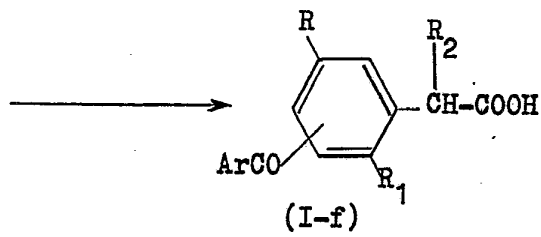
419871



1



5



10

15

20

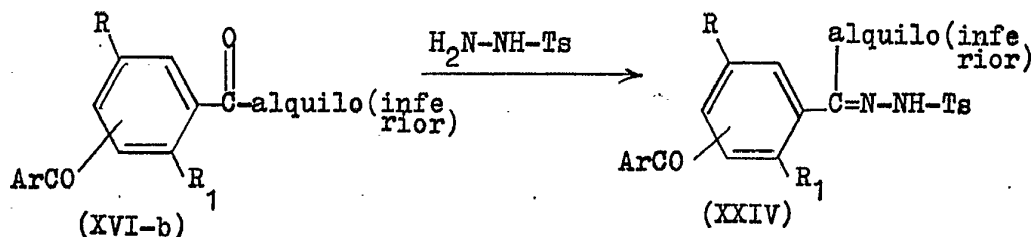
25

También existen otros métodos posibles para la transformación de los derivados de aroilbenzoilo de fórmula (XVI-b) en fenilacetnitrilos de fórmula (VI-c). Uno de estos métodos comprende la reacción de (XVI-b) con tosilhidrazina, con lo que se forma una tosilhidrazona de fórmula (XXIV). La tosilhidrazona resultante se hace reaccionar después con ácido cianhídrico o con un cianuro metálico adecuado en presencia de un ácido apropiado, como ácido acético, en un disolvente apropiado como el metanol. La descomposición de (XXV), para dar el fenilacetnitrilo deseado, puede realizarse por descomposición con un álcali o calentando (XXV) en un baño de decalina. La secuencia de reacción anterior es ilustrada en el siguiente esquema:

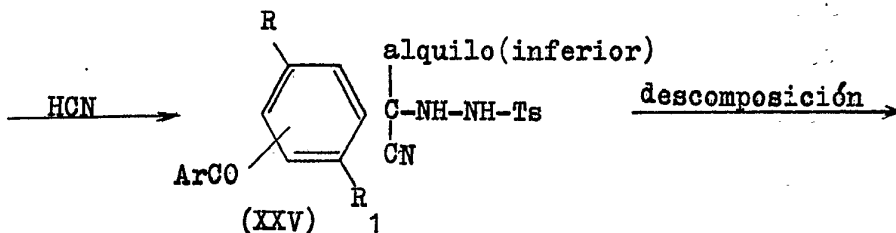
41987 181



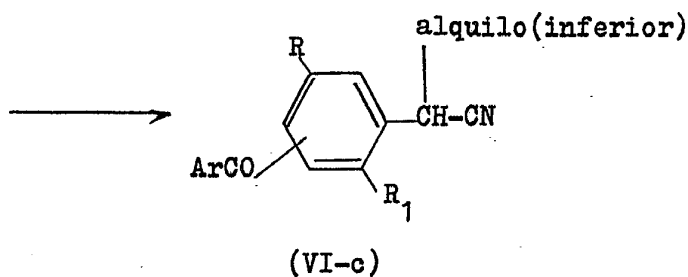
1



5



10



15

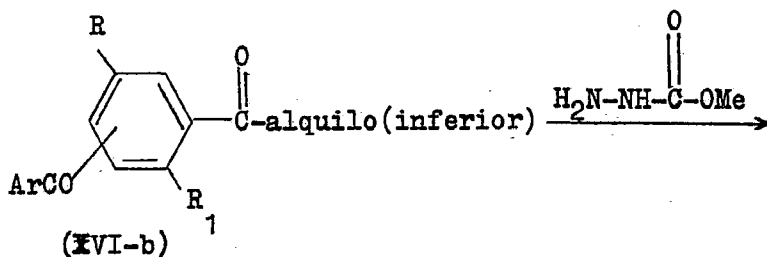
Otro método consiste en tratar (XVI-b) con carbazato de metilo y hacer reaccionar la metoxicarbonilhidrazona resultante con ácido cianhídrico dando la correspondiente hidrazida de fórmula (XXVII). La hidrazida se oxida después, por ejemplo con bromo y el diazeno resultante de fórmula (XXVIII) se descompone empleando por ejemplo metóxido sódico en metanol, con lo que se obtiene el fenilacetónitrilo deseado:

25

419871³¹

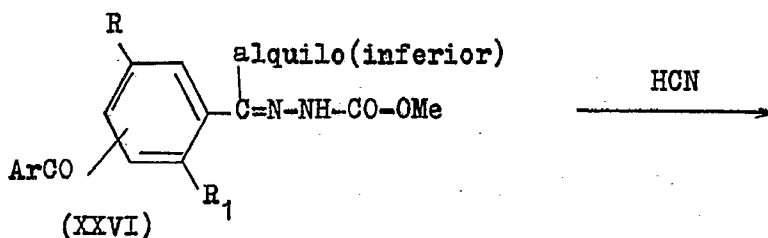


1

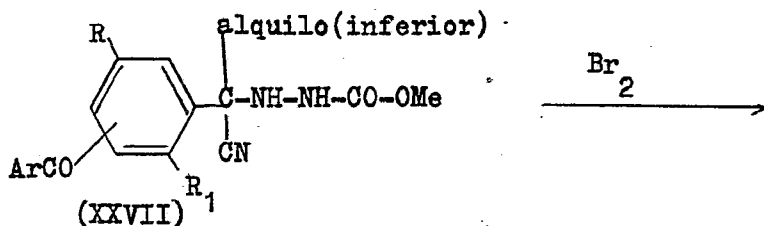


5

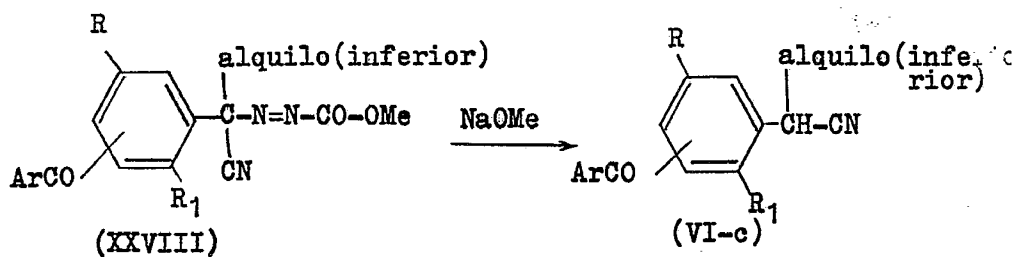
10



15



20



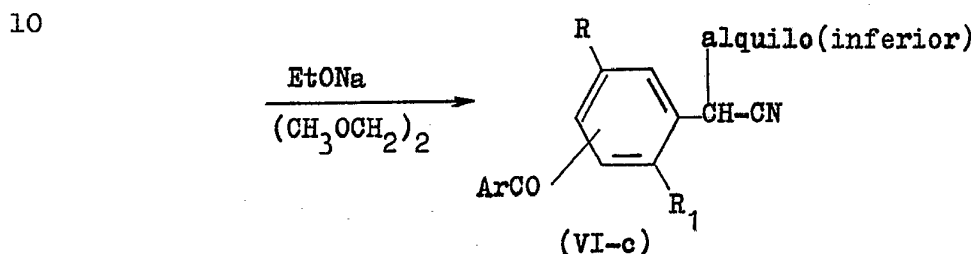
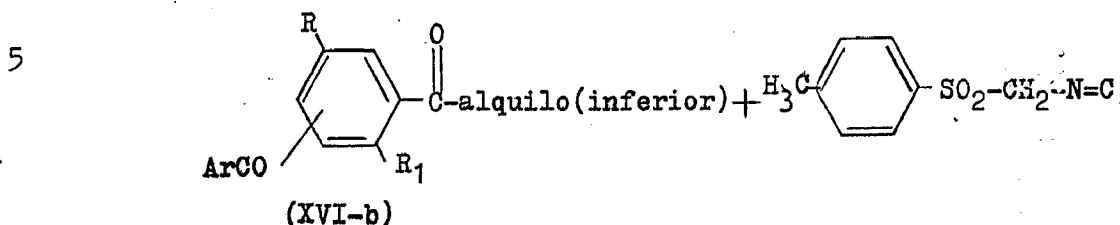
25

En otro método, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (XVI-b) con metilisocianuro de tosilo, en presencia de

419871 31



1 una cantidad apropiada de etóxido sódico en un disolvente
 adecuado, como dimetoxietano, dando los compuestos desea-
 dos de fórmula (VI-c):



15 Debido al átomo de carbono α asimétrico presente en
 los compuestos (I) de esta invención, es evidente que es
 posible su existencia en forma de isómeros estereoquími-
 cos (enantiomorfos). Utilizando métodos corrientes de reso-
 lución se obtienen las correspondientes formas (-) o (+)
 20 de los compuestos deseados. Estos enantiomorfos farmacoló-
 gicamente activos están incluidos naturalmente dentro de
 los límites de esta invención.

25 Los compuestos de este invento (I) poseen propiedades
 anti-inflamatorias útiles como indica su actividad en el
 ensayo de los espasmos inducidos por HOAc y/o en el ensayo

419871

91



1 del Mycobacterium butyricum. En estos ensayos, se ha encontrado que los compuestos de esta invención son potentes antagonistas de los espasmos inducidos por el ácido acético en las ratas y/o de la artritis inducida por el Mycobacterium butyricum en las ratas.

5 De acuerdo con el ensayo de los espasmos inducidos por ácido acético, unas ratas Wistar hembras (peso corporal 100 ± 5 g) se mantienen en ayunas durante la noche y se inyectan intraperitonealmente con 0,5 ml de una solución de ácido acético al 1 %. Se seleccionan las ratas que presentan 10 espasmos como mínimo dentro de los 10 primeros minutos después de la inyección de ácido acético y se tratan 5 minutos más tarde con una dosis oral del compuesto bajo investigación o con el vehículo (control). El número de espasmos, es decir la extensión hacia atrás de las patas traseras, se cuenta durante una sesión experimental de 15 minutos, 45 a 60 minutos después del tratamiento oral. Se utiliza un mínimo de tres ratas para cada nivel de dosis usado. Se admite que se produce un efecto importante de la droga si el número de espasmos contado durante la sesión experimental de 15 minutos es inferior a 15 ya que esto difiere significativamente ($P < 0,05$) de los controles.

20 Los datos dados a continuación muestran la dosis oral efectiva mínima expresada como DE_{50} (mg/kg) del compuesto preferido A, ácido p-(2-tenoil)- α -metil-fenilacético, en

419871



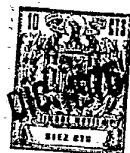
1 comparación con el correspondiente compuesto fenflico B,
ácido p-benzoil- α -metilfenilacético, calculado sobre la ba-
se de todo o nada de menos de 15 espasmos por animal y por
sesión. Bajo estas condiciones experimentales, se demues-
5 tra que el primer compuesto es 16 veces más activo que el
último.

	<u>Compuesto</u>	<u>DE₅₀ oral</u> <u>(mg/kg)</u>	<u>Relación de</u> <u>potencia</u>
	A	0,08	①
10	B	1,25	1/16

De acuerdo con el ensayo de la artritis inducida por
el Mycobacterium butyricum, unas ratas Wistar macho (peso
corporal 235 \pm 15 g) se inyectan intradérmicamente en la
base de la cola con 0,05 ml de una suspensión oleosa de
15 Mycobacterium butyricum. Se mide el diámetro de la planta
y de la articulación de las patas traseras el día de la in-
yección y 15 días más tarde. Las ratas en las que se ha
establecido la artritis, es decir, en las que se observa
un aumento significativo de los diámetros de la planta y
20 de la articulación, se utilizan para ensayar la droga.

Unos grupos de tres animales enjaulados individualmen-
te reciben la droga bajo investigación mezclada con el ali-
mento pulverizado a diferentes concentraciones, durante
14 días consecutivos. Después de este periodo de tratamien-
25 to, se miden de nuevo los diámetros de las patas traseras

419871 31



1 y se evalúa el efecto del tratamiento con la droga comparan
do los grados de inflamación final de los animales tratados
con el que se produce en los controles no tratados. La do-
sis efectiva mínima es aquella para la que se observa una
5 reducción significativa de la inflamación en comparación
con los animales de control no tratados.

Los datos indicados a continuación se refieren a la
dosis efectiva mínima del compuesto A preferido comparado
de nuevo con el correspondiente compuesto fenólico B. Bajo
10 estas condiciones experimentales, se observa que el primer
compuesto es un potente antagonista de la artritis inducida
por el Mycobacterium butyricum en ratas, siendo por lo me-
nos 16 veces más activo que el último compuesto.

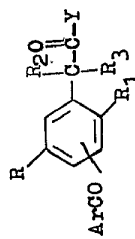
15	<u>Compuesto</u>	<u>Dosis efectiva mínima</u>	<u>Relación de potencia</u>
	A	0,63	①
	B	10,0	1/16

En la siguiente tabla se incluyen los datos relativos
a otros compuestos abarcados por la fórmula (I), entendién
20 dose que estos compuestos no se incluyen con intención de
limitar la invención a los mismos sino solamente para ilus-
trar las propiedades anti-inflamatorias útiles de todos los
compuestos comprendidos dentro de la fórmula (I).

25

419871

419871



ArCO	R	R ₁	R ₂	R ₃	Y	Ensayo del espasmo en ratas, DE ₅₀ en mg/kg	Dosis efectiva en el ensayo con <i>Mycobacterium butylatum</i> en mg/kg
p-(2-tenoilo)	Cl	H	Me	H	OH	1,25	1,25
p-(3-piridilcarbonilo)	H	H	Me	H	OH	2,5	2,5
p-(5-Me-2-tenoilo)	H	H	Me	H	OH	1,25	5,0
p-(2-naftoilo)	H	H	Me	H	OH	1,25	10,0
m-(2-tenoilo)	H	H	Me	H	OH	1,25	-
p-(2-tenoilo)	H	H	Me	H	OEt	0,31	-
p-(2-tenoilo)	H	H	Me	H	OOct	0,63	-
p-(2-tenoilo)	H	H	Et	H	OH	0,63	-
p-(2-tenoilo)	H	H	alilo	H	OH	1,25	10,0
p-(2-tenoilo) (+)	H	H	Me	H	OH	0,31	≤ 2,5
p-(2-tenoilo) (-)	H	H	Me	H	OH	5,0	-
p-(2-tenoilo)	H	H	Me	H	O-(OH ₂) ₃ -N(Me) ₂	0,16	2,5
p-(2-tenoilo)	H	H	Me	H	O-(OH ₂) ₂ -N(Et) ₂	0,04	2,5

1

5

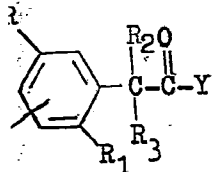
10

15

20

25

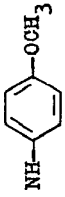
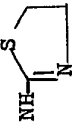
419871



R_2	R_3	Y	Ensayo del espasmo en ratas, DE_{50} en mg/kg	Dosis efectiva en el ensayo con <i>Mycobacterium butyricum</i> en mg/kg
Me	H	OH	1,25	1,25
Me	H	OH	2,5	2,5
Me	H	OH	1,25	5,0
Me	H	OH	1,25	10,0
Me	H	OH	1,25	-
Me	H	OEt	0,31	-
Me	H	OOct	0,63	-
Et	H	OH	0,63	-
alilo	H	OH	1,25	10,0
Me	H	OH	0,31	<2,5
Me	H	OH	5,0	-
Me	H	O-(CH ₂) ₃ -N(Me) ₂	0,16	2,5
Me	H	O-(CH ₂) ₂ -N(Et) ₂	0,04	2,5

419871

419871

ArCO	R	R ₁	R ₂	R ₃	Y	Ensayo del espasmo en ratas, D ₅₀ en mg/kg	Dosis efectiva en el ensayo con <i>Mycobacterium butyricum</i> en mg/kg
p-(2-tenoilo)	Me	H	Me	H	OH	5,0	10,0
p-(2-tenoilo)	H	H	Me	Me	OH	0,31	<10,0
p-(2-tenoilo)	H	H	Me	H	O-(CH ₂) ₂ -N(Me) ₂	0,08	2,5
p-(5-cloro-2-tenoilo)	H	H	Me	H	OH	0,63	5,0
p-(2-tenoilo)	H	H	Me	H	NHOH	1,25	-
m-(2-tenoilo)	H	Me	H	H	OH	10,0	1,25
p-(2-tenoilo)	H	H	Me	H	NH- 	10,0	10
p-(2-tenoilo)	H	H	Me	H	NH- 	2,5	10

1

5

10

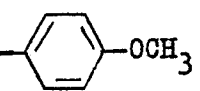
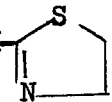
15

20

25

419871

1

	ArCO	R	R ₁	R ₂	R ₃	Y
	p-(2-tenoilo)	Me	H	Me	H	OH
5	p-(2-tenoilo)	H	H	Me	Me	OH
	p-(2-tenoilo)	H	H	Me	H	O-(CH ₂) ₂ -N(Me) ₂
	p-(5-cloro-2-tenoilo)	H	H	Me	H	OH
	p-(2-tenoilo)	H	H	Me	H	NHOH
10	m-(2-tenoilo)	H	Me	H	H	OH
	p-(2-tenoilo)	H	H	Me	H	NH-  -OCH ₃
	p-(2-tenoilo)	H	H	Me	H	NH- 
15	_____					
20	_____					
25	_____					

11

419871

<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>Y</u>	<u>Ensayo del espasmo en ratas, DE₅₀ en mg/kg</u>	<u>Dosis efectiva en el ensayo con <i>Mycobacterium butyricum</i> en mg/kg</u>
Me	H	OH	5,0	10,0
Me	Me	OH	0,31	<10,0
Me	H	O-(CH ₂) ₂ -N(Me) ₂	0,08	2,5
Me	H	OH	0,63	5,0
Me	H	NHOH	1,25	-
H	H	OH	10,0	1,25
Me	H	NH-C ₆ H ₄ -OCH ₃	10,0	10
Me	H	NH-C ₄ H ₇ S	2,5	10

419871



1 Como ya se ha observado con otros agentes anti-inflama-
torios, se ha encontrado que los compuestos de fórmula (I)
inhiben la agregación de plaquetas.

5 Los siguientes ejemplos se incluyen para ilustrar pero
no para limitar el alcance de esta invención. Salvo indica-
ción en contrario, todas las partes se dan en peso.

EJEMPLO 1

10 A una mezcla agitada de 25,25 partes de tiofeno, 58,1
partes de cloruro de 2-cloro-4-fluorbenzoilo y 200 partes de
benceno anhidro se añaden gota a gota 78,16 partes de cloru-
ro estánnico (fumante) a la temperatura ambiente (reacción
ligeramente exotérmica: la temperatura se mantiene durante
3 horas a 25°C). La mezcla de reacción se vierte sobre una
mezcla de hielo machacado y solución concentrada de ácido
15 clorhídrico. La mezcla se agita durante algunos minutos y se
separan las capas. La capa orgánica se diluye con 80 partes
de tolueno, se lava sucesivamente con 200 partes de solución
de hidróxido sódico al 5 % y con 200 partes de agua, se se-
ca y evapora. El residuo se destila dando 2-cloro-4-fluorfe-
nil-2-tienil-cetona, p.e. 129-130°C a 0,5 mm de presión.
20

EJEMPLO 2

25 A una mezcla agitada de 29,5 partes de 2-metiltiofe-
no, 39,65 partes de cloruro de p-fluorbenzoilo y 280 partes
de cloruro de metileno se añaden poco a poco 40 partes de
cloruro de aluminio mientras se mantiene la temperatura a

419871



1 20°C (baño de agua). Una vez completada la adición, se con-
 tinda agitando durante 4 horas a la temperatura ambiente.
 La mezcla de reacción se vierte sobre hielo machacado y 50
 partes de ácido clorhídrico mientras se agita fuertemente.
5 Se separan las capas y la fase acuosa se lava con cloroformo.
 Las capas orgánicas se secan y evaporan. El residuo se recoge
 en benceno y este último se evapora de nuevo. El residuo so-
 lidifica al triturar en éter de petróleo. El producto sólido
 se separa por filtración y se cristaliza de etanol a -20°C,
10 dando p-fluorfenil-5-metil-2-tienil-cetona, p.f. 68°C.

EJEMPLO 3

 A una mezcla agitada de 29,2 partes de cloruro de 2-
 tencilo, 22 partes de m-fluortolueno y 200 partes de cloru-
 ro de metileno se añaden poco a poco 37,4 partes de cloruro
15 de aluminio (reacción exotérmica: la temperatura asciende a
 30°C). Terminada la adición se continúa agitando durante 3 ho-
 ras a la temperatura de reflujo. La mezcla de reacción se
 vierte sobre hielo machacado mientras se agita. El producto
 se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se lava
20 sucesivamente con una solución de carbonato sódico hidrógeno
 y con agua, se seca y evapora. El residuo se destila dos ve-
 ces, dando 4-fluor-o-tolil-2-tienil-cetona, p.e. 105-106°C
 a 0,2 mm de presión.

EJEMPLO 4

25 A una mezcla agitada y enfriada (baño de hielo) de

419871

31



1 88 partes de hidrocioruro de cloruro de nicotinoilo en 400
partes de fluorbenzeno se añaden poco a poco 165 partes de
cloruro de aluminio a una temperatura comprendida entre 5°
y 10°C. Una vez completada la adición, se retira el baño re-
5 frigerante y la mezcla se agita y se calienta a reflujo du-
rante 6 horas. La mezcla de reacción se deja en reposo du-
rante la noche a la temperatura ambiente y después se vierte
sobre una mezcla de hielo machacado y ácido clorhídrico. Des-
pués de enfriar, se separan las capas. La fase acuosa se ex-
10 trae tres veces con éter. Se desprecian las capas orgánicas
combinadas y la fase acuosa se alcaliniza con una solución
de hidróxido sódico al 40 %. El producto se extrae varias
veces con cloroformo. Los extractos se lavan dos veces con
agua, se secan y evaporan. El residuo se disuelve en éter.
15 La solución se separa por filtración de la materia insoluble
y el filtrado se deja cristalizar por dilución con éter
de petróleo a -20°C, dando p-fluorfenil-3-piridil-cetona,
p.f. 74,5°C.

EJEMPLO 5

20 Se suspenden tres veces en benceno anhidro 9,6 partes
de una dispersión al 55 % de hidruro sódico y el benceno se
decanta cada vez. Después se añaden sucesivamente 200 partes
de hexametilfosforamida y, gota a gota, 34,8 partes de 2-me-
tilmalonato de dietilo. La mezcla se calienta suavemente,
25 con lo que tiene lugar una intensa reacción. Cuando cesa la

419871

31



1 reacción, la mezcla se enfría y se añaden 41,2 partes de
p-fluorfenil-2-tienil-cetona. La mezcla se calienta a 100°C
y se agita a esta temperatura durante 10 horas. La mezcla
de reacción se diluye con 400 partes de benceno, se lava dos
5 veces con agua, se seca y evapora. Se destila el residuo
oleoso dando 2-metil-2-[p-(2-tenoil)fenil] malonato de dieti-
lo, p.e. 205-210°C a 0,4 mm de presión.

Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 5 y sustituyen-
do la p-fluorfenil-2-tienil-cetona por una cantidad apropia-
da de una p-fluorfenil-aril-cetona adecuada y sustituyendo
10 el 2-metilmalonato de dietilo por una cantidad equivalente
de un malonato de dietilo apropiado, se obtienen los siguien-
tes compuestos:

2-metil-2-[4-(2-tenoil)-m-tolil] malonato de dietilo, p.e.
15 186-193°C a 0,2 mm de presión;

2-[3-cloro-4-(2-tenoil)fenil]-2-metilmalonato de dietilo,
p.e. 225-235°C a 0,6-0,8 mm de presión;

2-metil-2-[p-(5-metil-2-tenoil)fenil] malonato de dietilo,
p.e. 235-240°C a 1 mm de presión;

20 2-metil-2-[p-(2-naftoil)fenil] malonato de dietilo;

2-metil-2-[p-(3-piridilcarbonil)fenil] malonato de dietilo;

2-etil-2-[p-(2-tenoil)fenil] malonato de dietilo, p.e. 175-
199°C a 0,1 mm de presión y

25 2-alil-2-[p-(2-tenoil)fenil] malonato de dietilo, p.e. 215-
220°C a 0,2 mm de presión.

419871

31



EJEMPLO 6

1

5

10

15

Se agita y se calienta a reflujo durante 6 horas una mezcla de 30,3 partes de 2-metil-2-[p-(2-tenoil)fenil]malonato de dietilo y 200 partes de solución de hidróxido sódico al 5 %. La mezcla de reacción se deja enfriar mientras se agita. Se filtra la mezcla y la fase acuosa se separa. Esta última se lava con benceno, se acidula con solución concentrada de ácido clorhídrico y se agita durante 15 minutos. El producto se extrae con cloroformo. El extracto se lava con agua, se seca, se filtra y evapora. El residuo oleoso se tritura dos veces en éter de petróleo. El producto sólido se separa por filtración y se cristaliza dos veces de acetonitrilo: primeramente a -20°C y después a 0°C , dando ácido p-(2-tenoil)hidratrópico, p.f. $124,3^{\circ}\text{C}$, también llamado ácido p-(2-tenoil)- α -metil-fenilacético.

20

25

Repetiendo el procedimiento del Ejemplo 6 y sustituyendo el 2-metil-2-[p-(2-tenoil)fenil]malonato de dietilo por una cantidad equivalente de un aroil-fenilmalonato de dietilo apropiado, se obtienen los siguientes compuestos:

ácido 3-cloro-4-(2-tenoil)hidratrópico, p.f. $82,5^{\circ}\text{C}$;
ácido p-(5-metil-2-tenoil)hidratrópico, p.f. $93,7^{\circ}\text{C}$;
ácido p-(2-naftoil)hidratrópico, p.f. $149,7^{\circ}\text{C}$;
ácido 2-[p-(2-tenoil)fenil]butírico, p.f. $122,8^{\circ}\text{C}$;
ácido 2-[p-(2-tenoil)fenil]-4-pentencico, p.f. $117,1^{\circ}$ y
ácido 3-metil-4-(2-tenoil)hidratrópico, p.f. $100,2^{\circ}\text{C}$.

419871



1

EJEMPLO 7

5

Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 5 a excepción de que se emplean inicialmente una cantidad equivalente de una p-fluorfenil-aril-cetona apropiada y una cantidad equivalente de un malonato de dietilo apropiado y después se repite el procedimiento del Ejemplo 6 con los arcoil-fenilmalonatos de dietilo así obtenidos, se obtienen los siguientes compuestos:

10

ácido p-(2-naftoil)- α -etil-fenilacético;
ácido p-(5-metil-2-tenoil)- α -etil-fenilacético;
ácido p-(3-piridilcarbonil)- α -etil-fenilacético;
ácido p-(3-piridilcarbonil)- α -alil-fenilacético;
ácido p-(5-metil-2-tenoil)- α -alil-fenilacético y
ácido p-(2-naftoil)- α -alil-fenilacético.

15

EJEMPLO 8

20

Se destilan 60 partes de 2-metil-2-[p-(3-piridilcarbonil)fenil]malonato de dietilo (residuo de la reacción anterior), dando alrededor de 20,3 partes de p-(3-piridilcarbonil)hidratropato de etilo, también denominado p-(3-piridilcarbonil)- α -metil-fenilacetato de etilo, p.e. 235-244°C a más de 3 mm de presión.

25

Se agita y se calienta a reflujo durante 6 horas una mezcla de 10 partes de p-(3-piridilcarbonil)hidratropato de etilo y 50 partes de solución de hidróxido sódico al 4%. La mezcla de reacción se deja en reposo durante la noche a la

419871



1 temperatura ambiente. La mezcla se extrae con éter. Se des-
precia la capa orgánica y la fase acuosa se acidula con so-
lución de ácido clorhídrico. El producto precipitado se sepa-
ra por filtración, se lava con éter y se suspende en acetona.
5 La suspensión se acidula con un exceso de 2-propanol previa-
mente saturado con cloruro de hidrógeno gaseoso. La sal se
lava con acetona y se seca, dando hidrocloreuro de ácido p-(3-
piridilcarbonil)hidratrópico, p.f. 210°C, también denominado
10 hidrocloreuro de ácido p-(3-piridilcarbonil)- α -metilfenilacé-
tico.

EJEMPLO 9

Se agita y se enfría a 0°C una mezcla de 269 partes de
alcohol p-bromo- α -metilbencílico y 225 partes de 2H-3,4-dihid-
dropirano. Después se añaden gota a gota 10 gotas de una so-
lución de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se agita
15 en un baño de hielo (se alcanza la temperatura ambiente). Des-
pués de agitar durante 24 horas, la mezcla de reacción se
vierte sobre 1200 partes de éter. La fase orgánica se lava
dos veces con una solución de carbonato sódico hidrógeno y
20 dos veces con agua, se seca, se filtra y evapora. Se destila
el residuo dando 2-(p-bromo- α -metilbenciloxi)tetrahidropira-
no, p.e. 165-177°C a 20 mm de presión.

Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 9 y sustituyendo
el alcohol p-bromo- α -metilbencílico por una cantidad
25 equivalente de alcohol m-bromo- α -metilbencílico, se obtiene



419871

1 el compuesto 2-(m-bromo- α -metilbenciloxi)tetrahidropirano,
p.e. 168-169°C a 12 mm de presión.

EJEMPLO 10

5 A un complejo de Grignard agitado y a reflujo, prepara-
do previamente a partir de 2,4 partes de magnesio y 31,3 par-
tes de 2-(m-bromo- α -metilbenciloxi)tetrahidropirano en 70 par-
tes de tetrahidrofurano, se añade gota a gota una solución de
10,9 partes de 2-tiofencarbonitrilo en 20 partes de tetrahi-
drofurano. Una vez completada la adición, se continúa agitan-
do a reflujo durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se en-
fría a unos 15°C y se trata con 50 partes de una solución sa-
turada de cloruro amónico. La mezcla se extrae con agua y
éter. La fase orgánica se lava a fondo con agua, se seca y se
acidula con ácido clorhídrico en 2-propanol. El producto pre-
15 cipitado se separa por filtración y se disuelve en 100 par-
tes de agua y 50 partes de solución concentrada de ácido
clorhídrico. La solución se agita con carbón activo, se fil-
tra y después el filtrado se agita a la temperatura de re-
flujo durante 10 minutos, con lo que se separa el producto
20 en forma de aceite. Después de enfriar, el producto se ex-
trae con éter. Este último se lava con agua, se seca y eva-
pora dando α -hidroxi- α -metil-m-tolil-2-tienil-cetona, como
residuo.

25 Cuando se repite el procedimiento del Ejemplo 10 a ex-
cepción de que el 2-(m-bromo- α -metilbenciloxi)tetrahidropi-

419871

1 rano se sustituye por una cantidad equivalente de un meta-
o para-bromobenciloxi-tetrahidropirano apropiado, se obtie-
nen los siguientes compuestos:

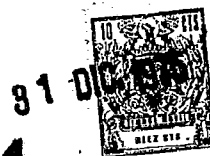
5 α -hidroxi-p-tolil-2-tienil-cetona, p.e. 180-190°C a 0,2 mm
de presión y
p-(1-hidroxietil)fenil-2-tienil-cetona como residuo oleoso.

EJEMPLO 11

10 A un complejo de Grignard agitado y a reflujo, pre-
viamente preparado a partir de 7,3 partes de magnesia y 52,6
partes de yoduro de metilo en 160 partes de éter, se añade
gota a gota una solución de 19,6 partes de 3'-bromo-2'-metil-
benzonitrilo en 40 partes de éter. Una vez completada la adi-
ción, se continúa agitando a reflujo durante 20 horas. La
mezcla de reacción se enfría a 0°C y se vierte sobre 500 par-
15 tes de agua de hielo mientras se agita fuertemente. Se sepa-
ra la fase etérea, se seca y evapora. El residuo se hierve
en 60 partes de solución de ácido clorhídrico 6 N durante
10 minutos. El aceite separado se extrae con éter. El extrac-
to se lava con agua, se seca y evapora. El residuo se desti-
20 la dando 3'-bromo-2'-metilacetofenona, p.e. 125-128°C a 10 mm
de presión.

25 Una mezcla de 100 partes de 3'-bromo-2'-metilacetofenona,
30 partes de etilenglicol, 320 partes de tolueno anhidro y
2 partes de ácido p-toluensulfónico, se agita y se calienta
a reflujo durante 4 horas con un separador de agua. Se aña-

419871



1 de una segunda fracción de 30 partes de etilenglicol y se
continúa agitando a reflujo durante 18 horas. La mezcla de
reacción se enfría y se agita durante 30 minutos con 5 par-
tes de carbonato sódico. Se separa la capa orgánica, se la-
5 va dos veces con agua, se seca y evapora. El residuo se des-
tila dos veces, dando 2-(3-bromo-o-tolil)-2-metil-1,3-dioxo-
lano, p.e. 148-150°C a 12 mm de presión.

A un complejo de Grignard agitado y a reflujo, pre-
viamente preparado a partir de 72 partes de 2-(3-bromo-o-
10 tolil)-2-metil-1,3-dioxolonado y 6,8 partes de magnesio en
180 partes de tetrahidrofurano seco, se añade gota a gota
una solución de 30,6 partes de 2-tenonitrilo en 90 partes de
tetrahidrofurano seco. Una vez completada la adición, se con-
tinúa agitando a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reac-
15 ción se agita durante la noche a la temperatura ambiente.
Después de enfriar a 0°C, la mezcla se descompone por adi-
ción de 200 partes de una solución saturada de cloruro amóni-
co mientras se mantiene la temperatura por debajo de 20°C.
El producto se extrae con 1200 partes de éter. El extracto
20 se lava tres veces con 300 partes de agua y, por saturación
de la fase etérea con cloruro de hidrógeno gaseoso, se separa
el compuesto de cetimina en forma de aceite. Se decanta el
éter y el aceite se agita y calienta a reflujo durante 3 ho-
ras en 500 partes de solución de ácido clorhídrico 6 N. Des-
25 pués de enfriar, el producto se extrae dos veces con 225 par

419871



1 tes cada vez de cloroformo. El extracto se seca y evapora.
El residuo se destila dos veces, dando 2'-metil-3'-(2-tenoil)-acetofenona, p.e. 185-190°C a 0,4 mm de presión.

5 Mientras se enfría en un baño de hielo, se agita una
mezcla de 14,7 partes de 2'-metil-3'-(2-tenoil)acetofenona
y 40 partes de metanol. Después se añaden de una sola vez
0,6 partes de borohidruro sódico. La mezcla de reacción se
agita durante la noche a la temperatura ambiente y se añaden
10 50 partes de agua. Se evapora el metanol y el producto se ex-
trae con éter. El extracto se lava dos veces con agua, se
seca y evapora a vacío, dando 3-(1-hidroxietyl)-o-tolil-2-
tienil-cetona como residuo.

EJEMPLO 12

15 A una solución agitada y enfriada de 43,7 partes de
p-(1-hidroxietyl)fenil-2-tienil-cetona en 180 partes de ben-
ceno seco se añaden gota a gota 16 partes de cloruro de tio-
nilo. Una vez completada la adición, se continúa agitando du-
rante la noche a la temperatura ambiente. Se evapora la mez-
cla de reacción. El residuo se recoge en tolueno y este úl-
20 timo se evapora una vez más. Se destila el último residuo y
el destilado se cristaliza de etanol a la temperatura am-
biente, dando p-(1-cloroetyl)fenil-2-tienil-cetona, p.f. 60°C.

25 Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 12 y sustituyendo la p-(1-hidroxietyl)fenil-2-tienil-cetona por una cantidad equivalente del alcohol aroilbencílico apropiado, se

419871

DIC. 1970



1 obtienen los siguientes compuestos:
 α -cloro- α -metil-*m*-tolil-2-tienil-cetona, p.e. 168-178°C a
0,7 mm de presión;
 α -cloro-*p*-tolil-2-tienil-cetona y
5 3-(1-cloroetil)-*o*-tolil-2-tienil-cetona como residuo.

EJEMPLO 13

A una mezcla agitada y enfriada a 0°C de 4,2 partes de
tiofeno, 13 partes de cloruro estánnico y 40 partes de clo-
ruro de metileno se añade gota a gota una solución de 11,7
10 partes de cloruro de *p*-(bromometil)benzoilo en 16 partes de
cloruro de metileno (reacción exotérmica con desprendimien-
to de cloruro de hidrógeno gaseoso). Después de agitar duran-
te 2 horas y media, la mezcla de reacción se vierte sobre
una mezcla de 20 partes de solución de ácido clorhídrico y
15 100 partes de hielo machacado. El producto se extrae con clo-
ruro de metileno. La fase orgánica se lava con agua alcali-
na, se seca y evapora. El residuo sólido se tritura con éter
de petróleo caliente. El producto se separa por filtración
y se cristaliza de etanol, dando α -bromo-*p*-tolil-2-tienil-
20 cetona, p.f. 85,6°C (desc.).

Cuando se repite el procedimiento del Ejemplo 13 a ex-
cepción de que el cloruro de *p*-(bromometil)benzoilo se sus-
tituye por una cantidad equivalente de cloruro de *p*-(1-clo-
roetil)benzoilo, se obtiene el siguiente compuesto:
25 *p*-(1-cloroetil)fenil-2-tienil-cetona

419871



1

EJEMPLO 14

5

10

A una mezcla agitada de 26,7 partes de cloruro de p-etilbenzoilo, 13,3 partes de tiofeno y 80 partes de cloruro de metileno se añaden 41,1 partes de cloruro estánnico en 40 partes de cloruro de metileno a 30°C. Terminada la adición, se continúa agitando durante 3,5 horas a la temperatura de reflujo. La mezcla de reacción se vierte sobre una mezcla de hielo machacado y ácido clorhídrico. Se separan las capas y la fase acuosa se extrae con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan, se filtran y evaporan. El residuo se evapora una vez más de benceno. Este último residuo se destila, dando p-etilfenil-2-tienil-cetona, p.e. 200-205°C a 12 mm de presión.

15

Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 14 y sustituyendo el cloruro de p-etilbenzoilo por una cantidad equivalente de cloruro de 2-cloro-m-toluóilo, se obtiene el siguiente compuesto:

20

2-cloro-m-tolil-2-tienil-cetona, p.e. 197-199°C a 12 mm de presión.

25

EJEMPLO 15

Se agita y se calienta a reflujo durante 2 horas, una mezcla de 23,5 partes de p-etilfenil-2-tienil-cetona, 19,5 partes de N-bromosuccinimida, 220 partes de tetracloruro de carbono, 1,1 partes de peróxido de benzoilo y una gota de tolueno. La succinimida precipitada se separa por filtración

419871

31



1 y el filtrado de tetracloruro de carbono se seca y evapora.
El residuo oleoso solidifica al enfriar. El producto sólido
se disuelve en 2-propanol y se deja cristalizar el producto.
Se separa por filtración y se seca a vacío, dando α -bromo- α -
5 metil-p-tolil-2-tienil-cetona, p.f. 71,1°C.

EJEMPLO 16

Se agita y se calienta a reflujo una mezola de 26 par-
tes de 5-cloro-2-tienil-p-etilfenil-cetona, 350 partes de te-
tracloruro de carbono, 1 parte de peróxido de benzoilo y 18,5
10 partes de N-bromosuccinimida. Cuando cesa la reacción, se se-
para por filtración el precipitado formado y la fase de tetra-
cloruro de carbono se seca y evapora. El residuo solidifica
al enfriar en hielo. El producto sólido se cristaliza de
2-propanol (carbón activo) dando, después de secar a vacío,
15 α -bromo- α -metil-p-tolil-5-cloro-2-tienil-cetona, p.f. 69,4°C.

Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 16 a excepción
de que se emplea una cantidad equivalente de 2-cloro-m-tolil-
2-tienil-cetona en lugar de 5-cloro-2-tienil-p-etilfenil-
cetona, se obtiene el siguiente compuesto:
20 α -bromo-2-cloro-m-tolil-2-tienil-cetona como residuo.

EJEMPLO 17

Una suspensión de 4,9 partes de cianuro sódico en 55
partes de dimetilsulfóxido se agita mientras se calienta a
25 60°C. Después se añaden de una sola vez 8,5 partes de p-(1-
cloroetil)fenil-2-tienil-cetona y se continúa agitando a

419871



1 60°C durante 4 horas y media. La mezcla de reacción se vierte sobre agua y el producto se extrae con éter. La capa orgánica se lava con agua, se seca, se filtra y evapora, dando p-(2-tenoil)hidratroponitrilo como residuo.

5 Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 17 y sustituyendo la p-(1-cloroetil)fenil-2-tienil-cetona por una cantidad equivalente de una cloroalquilfenil-2-tienil-cetona, apropiada, se obtienen los siguientes compuestos:

m-(2-tenoil)hidratroponitrilo como residuo;
10 2- [p-(2-tenoil)fenil] acetónitrilo como residuo y
2-metil-3-(2-tenoil)hidratroponitrilo como residuo.

EJEMPLO 18

15 A una mezcla agitada de 5,5 partes de dispersión de hidruro sódico al 78 % en 150 partes de hexametilfosforamida se añaden gota a gota 14 partes de 2-[p-(2-tenoil)fenil] acetónitrilo durante un periodo de 30 minutos, a una temperatura de 15°C. Una vez completada la adición se continúa agitando durante 3 horas a la temperatura ambiente. Después se añaden gota a gota 34 partes de yoduro de metilo (intensa reacción exotérmica) y después la mezcla se agita durante la noche. La mezcla de reacción se vierte en agua y el producto se extrae tres veces con 200 partes de benceno. Los extractos combinados se lavan cinco veces con agua, se secan, se filtran y evaporan, dando α -metil-p-(2-tenoil)hidratroponitrilo
20 como residuo.
25

419871



1

EJEMPLO 19

5

Se añaden 11,4 partes de 2-[p-(2-tenoil)fenil]acetonitrilo, 4,9 partes de bromuro de metilo y 0,13 partes de cloruro de benciltrietilamonio a 30 partes de una solución de hidróxido sódico al 50 %. La mezcla se agita fuertemente durante 5 horas a 35°C. Se añade agua destilada. Se separa la capa orgánica, se lava con agua destilada y se evapora. Se destila el residuo oleoso dando p-(2-tenoil)hidratropnitrilo.

10

EJEMPLO 20

15

Una suspensión de 4,9 partes de cianuro sódico en 55 partes de dimetilsulfóxido se agita mientras se calienta a 60°C. Después se añaden de una sola vez 10 partes de α -bromo- α -metil-p-tolil-2-tienil-cetona y se continúa agitando a 60°C durante 4 horas y media. La mezcla de reacción se vierte sobre agua y el producto se extrae con éter. La capa orgánica se lava con agua, se seca, se filtra y evapora, dando p-(2-tenoil)hidratropnitrilo como residuo.

20

Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 20 y sustituyendo la α -bromo- α -metil-p-tolil-2-tienil-cetona por una cantidad equivalente de α -bromo-2-cloro-m-tolil-2-tienil-cetona o por una cantidad equivalente de α -bromo-p-tolil-2-tienil-cetona, se obtienen los siguientes compuestos como productos respectivos:

25

2-[2-cloro-3-(2-tenoil)fenil]acetonitrilo, y

419871



1 2-[p-(2-tenoil)fenil]acetonitrilo.

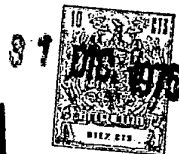
EJEMPLO 21

5 Se agita durante 17 horas mientras se calienta a 90°C una mezcla de 9,9 partes de α -bromo- α -metil-p-tolil-5-cloro-2-tienil-cetona, 1,96 partes de cianuro sódico, 12 partes de agua y 48 partes de dioxano. Se evapora la mezcla de reac-
10 ción y al residuo se añaden 36 partes de agua. El producto se extrae con éter. El extracto se seca y evapora. El resi-
duo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice, empleando cloroformo como eluyente. Se recoge la fracción pura y se evapora el eluyente. El residuo se tritu-
ra en n-hexano dando p-(5-cloro-2-tenoil)hidratroponitrilo, p.f. 90°C.

EJEMPLO 22

15 Se agita y se calienta a reflujo durante 2 horas una mezcla de 7,3 partes de p-(2-tenoil)-hidratroponitrilo, 18 partes de ácido sulfúrico, 10 partes de agua y 10 partes de ácido acético. La mezcla de reacción se vierte sobre hielo machacado y el producto se extrae con éter. La capa orgáni-
20 ca se lava con solución diluida de hidróxido sódico. La fase acuosa se acidula con solución de ácido clorhídrico y el producto se extrae con éter. Se seca la capa orgánica, se agita con carbón activo, se filtra y se evapora a vacío. El residuo solidifica al triturar en éter de petróleo. El pro-
25 ducto sólido se separa por filtración y se cristaliza de

419871



1 acetonitrilo, dando ácido p-(2-tenoil)hidratrópico, p.f.
121,1°C.

5 Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 22 y sustituyendo el p-(2-tenoil)hidratroponitrilo por una cantidad equivalente de un aroil-fenilacetnitrilo apropiado, se obtienen los siguientes compuestos:

10 ácido p-(5-cloro-2-tenoil)hidratrópico, p.f. 137,4°C;
ácido m-(2-tenoil)hidratrópico, como residuo;
ácido 2-[p-(2-tenoil)fenil]acético, p.f. 126-129°C;
10 ácido α-metil-p-(2-tenoil)hidratrópico, p.f. 138,8°C y
ácido 2-[2-cloro-3-(2-tenoil)fenil]acético, p.f. 112,2°C.

EJEMPLO 23

15 Cuando se repite el procedimiento del Ejemplo 10 a excepción de que se emplea una cantidad equivalente de un arilnitrilo apropiado en lugar de 2-tiofencarbonitrilo y cuando el alcohol aroilbenzílico resultante se utiliza como material de partida para repetir consecutivamente los procedimientos de los Ejemplos 12, 17 y 22, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula (I):

20 ácido m-(2-naftoil)hidratrópico;
ácido m-(5-metil-2-tenoil)hidratrópico y
ácido m-(3-piridilcarbonil)hidratrópico.

EJEMPLO 24

25 Se agita y se calienta a reflujo durante 44 horas una mezcla de 6 partes de 2-metil-3-(2-tenoil)hidratroponitrilo,

37
419871



1 2,7 partes de hidróxido potásico, 28 partes de etanol y 3,5
partes de agua. Se evapora la mezcla de reacción. El residuo
se recoge en agua y se lava dos veces con 80 partes de éter.
Se acidula la fase acuosa con solución concentrada de ácido
5 clorhídrico. El producto oleoso separado se extrae con éter.
Este último se seca y evapora. El residuo oleoso solidifica
al triturar en éter de petróleo. El producto se cristaliza
de acetonitrilo a -20°C , dando una primera fracción de ácido
2-metil-3-(2-tenoil)hidratrópico, p.f. $118,7^{\circ}\text{C}$. Se evaporan
10 las aguas madres. El residuo solidifica al triturar en éter
de petróleo, dando una segunda fracción de ácido 2-metil-3-
(2-tenoil)hidratrópico, p.f. 100°C .

EJEMPLO 25

15 Una mezcla de 14,7 partes de 2'-metil-3'-(2-tenoil)ace-
tofenoína, 4,3 partes de azufre y 33 partes de morfolina se
agita y se calienta a reflujo durante 3 horas. Se enfría la
mezcla de reacción, se diluye con 450 partes de cloroformo
y se sacude sucesivamente dos veces con solución diluida de
ácido clorhídrico y dos veces con agua. La capa orgánica se
20 seca y evapora. El residuo oleoso se hierve en una mezcla de
200 partes de ácido acético glacial y 150 partes de una solu-
ción de ácido sulfúrico al 50 % durante 2 horas. Después de
enfriar, la mezcla se vierte sobre 700 partes de agua de hie-
lo y el producto se extrae dos veces con éter. Los extractos
25 combinados se lavan con agua, se secan, se agitan con car-

419871



1 bón activo, se filtran y evaporan. El residuo se recoge en
200 partes de agua, se alcaliniza con solución diluída de
hidróxido sódico y se lava dos veces con éter. La fase acuosa
se acidula con solución concentrada de ácido clorhídrico
5 y el producto se extrae dos veces con éter. Los extractos se
secan y evaporan. El residuo se purifica por cromatografía
en columna sobre gel de sílice, empleando una mezcla de clo-
roformo y 5 % de metanol como eluyente. Se recogen las frac-
ciones puras y se evapora el eluyente. El residuo se disuel-
10 ve en éter y la solución se agita con carbón activo. Se fil-
tra este último y el filtrado se evapora. El residuo se cris-
taliza de acetonitrilo a -20°C , dando ácido 2-[3-(2-tencil)-
o-tolil]acético, p.f. 136°C .

EJEMPLO 26

15 A 400 partes de amoniaco líquido se añaden trazas de
cloruro férrico y 3 partes de sodio, La mezcla se agita du-
rante 30 minutos, después de lo cual se añaden lentamente, a
lo largo de 30 minutos, 14,8 partes de ácido 2-[p-(2-tencil)-
20 fenil]acético y la mezcla se agita de nuevo durante 45 minu-
tos. Se añaden gota a gota 13,6 partes de yoduro de metilo
y la mezcla de reacción se agita durante 2 horas y media. En
tonces se añaden 400 partes de éter dietílico y la mezcla
se agita durante la noche. Se evapora el amoniaco y la solu-
ción resultante se acidula con ácido clorhídrico diluído.
25 Se separa la capa etérea y se extrae con solución de hidró-

419871⁸¹



1 xido sódico al 10 %. El extracto se lava con éter, se acidu-
la y se extrae con éter. La solución etérea se seca sobre
sulfato sódico y se evapora el éter a vacío. El residuo se
5 tritura en éter de petróleo, se filtra y se cristaliza dos
veces de acetonitrilo, primero a -20°C y después a 0°C , dando
ácido p-(2-tenoil)hidratrópico.

EJEMPLO 27

Se agita y se calienta a reflujo durante 24 horas una
mezcla de 5,2 partes de ácido p-(2-tenoil)hidratrópico, 40
10 partes de etanol absoluto desnaturalizado y 0,5 partes de so-
lución de ácido clorhídrico. Se evapora la mezcla de reac-
ción y el residuo se recoge en éter. La solución etérea se
sacude con agua alcalina, se separa y se sacude dos veces con
agua. La fase etérea se seca, se filtra y evapora, dando
15 p-(2-tenoil)hidratropato de etilo, también llamado p-(2-tenoil)-
 α -metil-fenilacetato de etilo, como residuo.

Los siguientes ésteres de fórmula (I) se obtienen como
productos respectivos repitiendo el proceso de esterifica-
ción del Ejemplo 27, a excepción de que utiliza una cantidad
20 equivalente de un ácido aroil-fenilacético apropiado:

p-(2-tenoil)- α -alil-fenilacetato de etilo;
p-(2-tenoil)- α -etil-fenilacetato de etilo;
m-(2-tenoil)- α -metil-fenilacetato de etilo;
p-(2-naftoil)- α -metil-fenilacetato de etilo;
25 p-(5-metil-2-tenoil)- α -metil-fenilacetato de etilo y

419871



1 3-cloro-4-(2-tenoil)- α -metil-fenilacetato de etilo.

EJEMPLO 28

5 A una mezcla agitada de 5,2 partes de ácido p-(2-tenoil)hidratrópico en 50 partes de hexametilfosforamida seca se añaden 0,86 partes de dispersión de hidruro sódico
10 al 55,3 % y la mezcla se agita durante hora y media. Después se añaden 3,86 partes de bromuro de octilo y 0,01 partes de yoduro potásico. Una vez completada la adición, se continúa agitando durante 18 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte sobre benceno y toda la mezcla se sacude sucesivamente dos veces con agua, dos veces con solución de hidróxido sódico y de nuevo dos veces con agua. La fase orgánica se seca, se filtra y evapora. El residuo se recoge en éter y se agita con carbón activo.
15 Este último se separa por filtración y de nuevo se evapora el filtrado. El residuo se purifica por cromatografía en columna con cloroformo sobre gel de sílice. Se recogen las fracciones puras y se evapora el disolvente, dando p-(2-tenoil)hidratropato de octilo como residuo.

20 Repitiendo el procedimiento de esterificación del Ejemplo 28, a excepción de que se utiliza una cantidad equivalente de un ácido aroil-fenilacético apropiado y de un haloalcano de alquilo apropiado, se obtienen los siguientes ésteres de fórmula (I) como productos respectivos:
25

419871



- 1 p-(2-tenoil)- α -alil-fenilacetato de propilo;
p-(2-tenoil)- α -etil-fenilacetato de butilo;
m-(2-tenoil)- α -metil-fenilacetato de octilo;
p-(2-naftoil)- α -metil-fenilacetato de propilo y
5 3-cloro-4-(2-tenoil)- α -metil-fenilacetato de pentilo.

EJEMPLO 29

Una mezcla de 1 parte de hidróxido sódico en 96 partes de 2-propanol se calienta a reflujo y se agita hasta que se obtiene una mezcla homogénea. Después se añaden
10 6,25 partes de ácido p-(2-tenoil)hidratrópico y la mezcla total se agita a reflujo durante 1 hora. Se trata la mezcla con 0,5 partes de carbón activo y se filtra sobre tierra de diatomeas. Después de agitar el filtrado durante 24 horas a la temperatura ambiente, el producto se separa por filtra-
15 ción y se seca a vacío sobre cloruro cálcico a 70°C, dando sal sódica de ácido p-(2-tenoil)hidratrópico, p.f. 187,4°C.

A una mezcla agitada de 28,2 partes de sal sódica de ácido p-(2-tenoil)hidratrópico y 250 partes de hexametilfosforamida se añaden 56,8 partes de yoduro de metilo a la temperatura ambiente (reacción ligeramente exotérmica). La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vierte sobre 1000 partes de agua y el producto se extrae tres veces con 140 partes de éter diisopropílico. Los extractos combinados se lavan con 200 partes de agua, se secan, se filtran y evaporan. El residuo se
25

419871



1 cristaliza de 35 partes de éter di-isopropílico a 0°C, se la
va con éter enfriado y se seca, dando p-(2-tenoil)hidratropa-
to de metilo, p.f. 62°C.

5 Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 29 y sustituyendo el yoduro de metilo por una cantidad equivalente de 1-bromopropano, se obtiene el compuesto p-(2-tenoil)hidratropato de propilo, como aceite amarillo.

EJEMPLO 30

10 Se suspenden tres veces en benceno anhidro 1,3 partes de dispersión de hidruro sódico al 78 % y el benceno se decanta cada vez. Después se añaden 75 partes de hexametilfosforamida, seguido de la adición de 10,4 partes de ácido p-(2-tenoil)hidratrópico. La mezcla se calienta a 50°C y cuando ha cesado la reacción (formación de sal sódica), se
15 enfría la mezcla a la temperatura ambiente. Se añaden 7 partes de N-(2-cloroetil)-N,N-dimetilamina y el conjunto se agita durante 18 horas a 50°C. La mezcla de reacción se enfría y extrae con 240 partes de benceno. La capa orgánica se lava sucesivamente con 100 partes de agua, con solución diluida
20 de hidróxido sódico y de nuevo con 100 partes de agua, se seca, se filtra y evapora. El residuo se purifica dos veces por cromatografía en columna sobre gel de sílice, empleando como eluyente cloroformo la primera vez y después una mezcla de cloroformo y 5 % de metanol. Después de evaporar el elu-
25 yente, el residuo se convierte en la sal oxalato en 2-propa-

31



419871

1 nol. La sal cruda se separa por filtración y se cristaliza
de 2-propanol (carbón activo) a -20°C , dando oxalato de p-
(2-tenoil)hidratropato de 2-(dimetilamino)etilo, p.f. $117,4^{\circ}\text{C}$.

5 Repitiendo el procedimiento de esterificación del Ejem-
plo 30 y sustituyendo la N-(2-cloroetil)-N,N-dimetilamina
por una cantidad equivalente de N-(3-cloropropil)-N,N-dime-
tilamina o por una cantidad equivalente de N-(2-cloroetil)-
N,N-dietilamina, se obtienen respectivamente los siguientes
compuestos:

10 oxalato de p-(2-tenoil)hidratropato de 3-(dimetilamino)pro-
pilo, p.f. $135-145^{\circ}\text{C}$ y

hidrocloruro de p-(2-tenoil)hidratropato de 2-(dietilamino)-
etilo, p.f. $126,4^{\circ}\text{C}$.

EJEMPLO 31

15 Se enfría a -78°C una mezcla de 4,27 partes de di-iso-
propilamida de litio y 50 partes de tetrahidrofurano. Des-
pués se añaden 10,4 partes de 2-[p-(2-tenoil)fenil]acetato
de metilo y la mezcla se agita durante 40 minutos. Se añaden
a -78°C 6,25 partes de yoduro de metilo disueltas en 2,15 par-
20 tes de hexametilfosforamida y la mezcla se agita de nuevo du-
rante 1 hora, después de lo cual se deja calentar hasta la
temperatura ambiente. La mezcla se vierte en agua. La mezcla
resultante se extrae con éter di-isopropílico. La fase orgá-
nica se lava con agua, se seca y evapora. El residuo se
25 cristaliza de éter di-isopropílico a 0°C , dando p-(2-tenoil)-

31 DIC 1971
419871



1 hidratropato de metilo.

EJEMPLO 32

5 Se agita y se calienta a reflujo durante 3 horas y me-
dia una mezcla de 5,2 partes de ácido p-(2-tenoil)hidratrópi-
co, 4,8 partes de cloruro de tionilo y 32 partes de benceno
anhidro. Se evapora la mezcla de reacción y el residuo se
evapora una vez más de benceno, dando cloruro de p-(2-tenoil)-
hidratropoilo como residuo.

10 A una solución de 3,7 partes de p-metoxianilina en 20
partes de dioxano se añade una solución de 4,2 partes de clo-
ruro de p-(2-tenoil)hidratropoilo en 25 partes de dioxano.
Una vez terminada la adición, se añaden otras 30 partes de
dioxano y la mezcla se agita y se calienta a reflujo durante
15 1 hora. La mezcla de reacción se deja enfriar a la temperatu-
ra ambiente. Después de filtrar, el filtrado se trata con
carbón activo, se filtra y evapora a vacío. El residuo oleo-
so solidifica al triturar en éter. El producto sólido se se-
para por filtración, se agita dos veces en éter y se filtra
de nuevo. El producto se cristaliza de 2-propanol dando, des-
pués de secar a vacío, p-(2-tenoil)hidratropo-p-anisidida,
20 p.f. 149°C.

25 Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 32 y sustituyendo la p-metoxianilina por una cantidad equivalente de una amina apropiada, se obtienen los siguientes compuestos:
N-(2-tiazolin-2-il)-p-(2-tenoil)hidratropamida, p.f. 186,4°C;
p-(2-tenoil)-hidratropanilida, p.f. 139,8°C;

37 370
419871



1 p-(2-tenoil)hidratropo-p-toluidida, p.f. 158,3°C;
4'-cloro-4-(2-tenoil)hidratropanilida, p.f. 169,4°C y
1- [p-(2-tenoil)hidratropoil] piperidina, p.f. 70,3°C.

EJEMPLO 33

5 A una solución agitada de 2,44 partes de 2-aminoetanol en 15 partes de cloroformo se añade gota a gota una solución de 5,6 partes de cloruro de p-(2-tenoil)hidratropoil en 15 partes de cloroformo a la temperatura ambiente (reacción altamente exotérmica). Una vez completada la adición, la mezcla se agita y se calienta a reflujo durante
10 1 hora. Se enfría la mezcla de reacción y se lava con solución de ácido clorhídrico 1 N. Se separa la capa orgánica, se lava dos veces con agua, se seca, se filtra y evapora. El residuo oleoso solidifica al triturar en éter de petróleo.
15 Se separa por filtración el producto sólido y se cristaliza de éter a ebullición, dando N-(2-hidroxietyl)-p-(2-tenoil)hidratropamida, p.f. 87,1°C.

EJEMPLO 34

20 Se introduce amoníaco gaseoso a través de una solución de 5,8 partes de cloruro de p-(2-tenoil)hidratropoil en 80 partes de éter; el producto precipita como un aceite. Se decanta el disolvente y el aceite se agita dos veces en éter de petróleo. El disolvente se decanta cada vez. El
25 residuo oleoso se disuelve en 2-propanol y se evapora el disolvente. El residuo se disuelve en éter y, por adición

31 No.
419871



1 de éter de petróleo, precipita el producto. Se separa por
filtración y se purifica por cromatografía en columna so-
bre gel de sílice, empleando una mezcla de cloroformo, me-
tanol y acetona (8:1:1 en volumen). Se recogen las fraccio-
5 nes puras y se evapora el disolvente. El residuo oleoso se
tritura en éter. El producto sólido se separa por filtra-
ción y se seca, dando p-(2-tenoil)hidratropamida, p.f.
108-124°C.

EJEMPLO 35

10 A una solución agitada de 12,6 partes de p-(2-tenoil)-
hidratropato de etilo en 35 partes de metanol se añaden su-
cesivamente y mientras se enfría, en primer lugar una solu-
ción de 6,05 partes de hidrocloreuro de hidroxilamina en 35
partes de metanol y después una solución de 7,3 partes de
15 hidróxido potásico en 35 partes de metanol. Una vez comple-
tada la adición, la mezcla se agita durante 30 minutos. Se
filtra la mezcla y el filtrado se agita durante 3 días a la
temperatura ambiente. Se evapora la mezcla de reacción y el
residuo se recoge en agua. La solución acuosa se acidula
20 con solución de ácido clorhídrico y el producto se extrae
con éter. El extracto se lava con agua, se seca, se filtra
y evapora. El residuo se recoge en agua, se alcaliniza con
solución de hidróxido sódico, se lava con éter y la fase
acuosa se acidula con solución concentrada de ácido clorhí-
25 drico. El producto se extrae con éter. Este último se lava

31 DIC.



419871

1 con agua, se seca, se filtra y evapora. El residuo se puri-
fica por cromatografía en columna sobre gel de sílice, em-
pleando una mezcla de cloroformo y 10 % de metanol como elu-
yente. Se recogen las fracciones puras y se evapora el elu-
5 yente. El residuo se tritura en una mezcla de éter de pe-
tróleo y éter di-isopropílico. El producto sólido se separa
por filtración y se cristaliza de 2-propanol, dando ácido p-
(2-tenoil)hidratropohidroxiámico, p.f. 143,5°C.

EJEMPLO 36

10 A una mezcla agitada de 20 partes de ácido p-(2-te-
noil)hidratrópico y 9,3 partes de (-)- α -metilbencilamina en
200 partes de etanol se añaden 50 partes de agua. La sal pre-
cipitada se separa por filtración y se cristaliza de una
mezcla de etanol y agua (10:2 en volumen), dando la sal cru-
15 da. Esta fracción se recristaliza varias veces, hasta rota-
ción constante, de una mezcla de etanol y agua (10:2 en vo-
lumen) para dar α -metilbencilamina de ácido (-)-p-(2-tenoil)-
hidratrópico, p.f. 170,5°C; $[\alpha]_D^{25}$ (1,98 % MeOH) = -13,74°.

20 Se suspenden en agua 1,5 partes de α -metilbencilamina
de ácido (-)-p-(2-tenoil)hidratrópico y se acidula con
ácido clorhídrico. El producto se extrae con éter. La capa
orgánica se lava con agua, se seca y evapora. El residuo
oleoso solidifica al triturar en éter de petróleo. El pro-
ducto solidificado se separa por filtración y se seca a va-
25 cío a 50°C, dando ácido (+)-p-(2-tenoil)hidratrópico;



419871

1 $[\alpha]$ (1 % en MeOH) = +44,5°.

EJEMPLO 37

5 A una mezcla agitada de 30 partes de ácido p-(2-tenoil)-hidratrópico y 14 partes de (+)- α -metilbencilamina en 200 partes de etanol se añaden 50 partes de agua. La sal precipitada se separa por filtración y se cristaliza de una mezcla de etanol y agua (10:2 en volumen), dando la sal cruda. Esta fracción se recristaliza varias veces, hasta rotación constante, de una mezcla de etanol y agua (10:2 en volumen), dando sal de α -metilbencilamina de ácido (+)-p-(2-tenoil)hidratrópico, p.f. 171,1°C; $[\alpha]$ (2,02 % MeOH) = +13,55°.

10

15 Se suspende en agua 1 parte de sal de α -metilbencilamina de ácido (+)-p-(2-tenoil)hidratrópico y se acidula con ácido clorhídrico. El producto se extrae con éter. La capa orgánica se lava con agua, se seca, se filtra y evapora a vacío. El residuo oleoso solidifica al triturar en éter de petróleo. El producto solidificado se separa por filtración y se seca a vacío a 50°C, dando ácido (-)-p-(2-tenoil)hidratrópico, $[\alpha]$ (1 % MeOH) = -45,6°.

20

Habiendo descrito la invención, se considera como una novedad y, por lo tanto, reclamamos como de nuestra propiedad lo contenido en las siguientes:

REIVINDICACIONES

25 1. Un procedimiento para la preparación de un derivado de un ácido aróil- α -R₂, α -R₃-fenilacético de fórmula:

419871

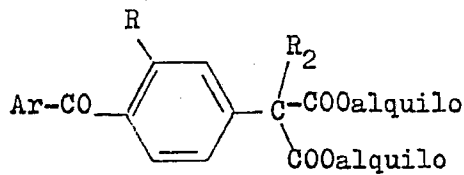


1 Y es un miembro seleccionado entre el grupo formado por
hidroxi, alcoxi, de 1 a 8 átomos de carbono, dialquil-
(inferior)aminoalquil(inferior)oxi y radicales amino
de la clase formada por amino, anilino, haloanilino,
5 alquil(inferior)anilino, alquil(inferior)oxianilino,
piperidino, hidroxietilamino, 2-(2-tiazolinil)amino o
hidroxilamino;

cuyo procedimiento se caracteriza por:

(a) hidrolizar un compuesto de fórmula:

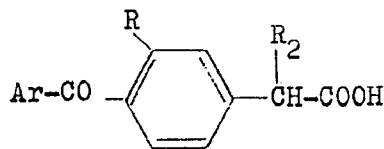
10



(IV)

15 preferiblemente bajo condiciones de hidrólisis alcalina para
preparar un compuesto de fórmula:

20



(I-a)

y, si se desea, esterificar dicho compuesto por métodos de
esterificación conocidos para preparar un compuesto de
fórmula,

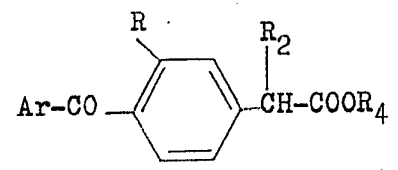
25

419871

DIC. 1977



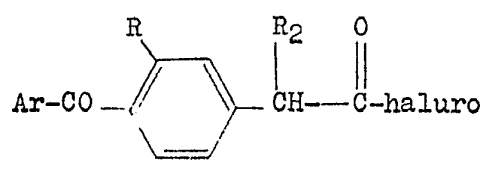
1



5

donde R₄ es alquilo o dialquil(inferior)aminoalquilo(inferior) y, si se desea, convertir dicho compuesto de fórmula I-a en el haluro del ácido de fórmula

10



(V)

15

y además, si se desea, sustituir el grupo OR₄ de dicho compuesto o el haluro en el compuesto (V) por un grupo amino o un grupo amino sustituido, empleando métodos conocidos o, si se desea, alquilar el α-carbono por métodos conocidos, o si se desea, resolver, por métodos convencionales, los isómeros estereoquímicos (+) o (-) a partir de los compuestos de fórmula (I).

20

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de ácido p-(2-tenoil)hidratrópico, caracterizado por hidrolizar el 2-metil-2-[p-(2-tenoil)fenil] malonato de dietilo.

25

3.- Un procedimiento según la reivindicación 1,

419871¹



1 para la preparación de ácido p-(2-naftoil)hidratrópico,
caracterizado por hidrolizar el 2-metil-2-[p-(2-naftoil)
fenil]malonato de dietilo.

5 4.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
para la preparación de ácido p-(2-tenoil)- α -etil-fenilacético
caracterizado por hidrolizar el 2-etil-2-[p-(2-tenoil)fenil]-
malonato de dietilo.

10 5.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
para la preparación de ácido p-(2-tenoil)- α -alil-fenilacé-
tico, caracterizado por hidrolizar el 2-alil-2-[p-(2-tenoil)
fenil]malonato de dietilo.

15 6.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
para la preparación de ácido 3-metil-4-(2-tenoil)hidratrópico
caracterizado por hidrolizar el 2-metil-2-[4-(2-tenoil)-m-
tolil]malonato de dietilo.

20 7.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
para la preparación de ácido (+)-p-(2-tenoil)hidratrópico,
caracterizado por resolver el mismo a partir de una mezcla
de las formas (+) y (-), utilizando (-)- α -metilbencilamina.

20 8.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
para la preparación de ácido (-)-p-(2-tenoil)hidratrópico,
caracterizado por resolver el mismo a partir de una mezcla
de las formas (+) y (-) utilizando (+)- α -metil-bencilamina.

25 9.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
para la preparación de oxalato de p-(2-tenoil)hidratropato

419871



1 de 3-(dimetilamino)propilo, caracterizado por hacer reac-
cionar la sal sódica del ácido p-(2-tenoil)hidratrópico
con N-(3-cloropropil)-N,N-dimetilamina y después preparar
la sal oxalato del producto.

5 10.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
para la preparación de hidrocioruro de p-(2-tenoil)hidra-
tropato de 2-(dietilamino)etilo, caracterizado por hacer
reaccionar la sal sódica de ácido p-(2-tenoil)hidratrópico
con N-(2-cloroetil)-N,N-dietilamina y después preparar el
10 hidrocioruro del producto.

15 11.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
para la preparación de oxalato de p-(2-tenoil)hidratropato
de 2-(dimetilamino)etilo, caracterizado por hacer reaccionar
la sal sódica del ácido p-(2-tenoil)hidratrópico con N-(2-
15 cloroetil)-N,N-dimetilamina y después preparar la sal oxa-
lato del producto.

20 12.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
para la preparación de ácido p-(2-tenoil)hidratropohixánico,
caracterizado por hacer reaccionar p-(2-tenoil)hidratropato
de etilo con hidroxilamina.

25 13.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
para la preparación de p-(2-tenoil)hidratropo-p-anisidida,
caracterizado por hacer reaccionar cloruro de p-(2-tenoil)-
hidratropilo con p-metoxianilina.

14.- Un procedimiento según la reivindicación 1,

419871⁸¹



1 para la preparación de N-(2-tiazolin-2-il)-p-(2-tenoil)hidra
tropamida, caracterizado por hacer reaccionar 2-amino-2-
tiazolina con cloruro de p-(2-tenoil)hidratropoilo.

5 15.- Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
" UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN DERIVADO DE UN
ACIDO AROIL- α -R₂, α -R₃-FENILACETICO ".

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente Memoria Descriptiva que consta de setenta páginas
mecanografiadas.

Madrid, 23 de Octubre de 1973

BERNARDO UNGRIA
P.P.

15

20

25