

4359491
24 MAR. 1975

P.- 59.842

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

A nombre de PIERRE FABRE S.A.

Int. Cl.: C07C/A61K

Sociedad anónima francesa

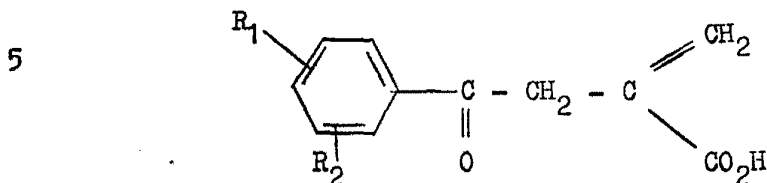
establecida en 125, rue de la Faisanderie, Paris 16^e,
Francia.

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ACIDOS 4-ARIL-4-OXO-
2-METILENBUTIRICOS"
(Clase Internacional C07C)

CONCEDIDA

8 JUL. 1976

La presente invención concierne a un procedimiento de obtención de ácidos 4-aryl-4-oxo-2-metilenbutíricos de la fórmula general



R_1 = hidrógeno, halógeno, fenilo, halógeno-fenilo, fenoxi.

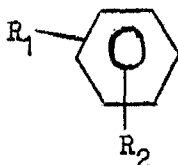
10 R_2 = H, metoxi

R_1 y R_2 pueden formar un anillo, por ejemplo, fenilo o ciclohexilo.

Los derivados obtenidos por este procedimiento son útiles como medicamentos y, más en particular, para el tratamiento de los síndromes inflamatorios. Poseen, además, propiedades antiálgicas y anti-artrósicas.

Este procedimiento se caracteriza porque se condensa un substrato o sustancia aromática,

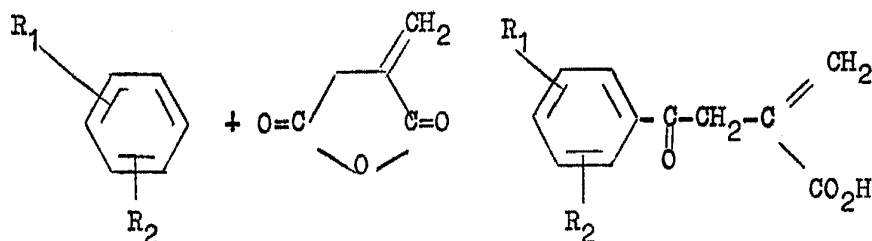
20



en la que R_1 y R_2 se definen como anteriormente, con anhídrico itacónico en presencia de catalizadores ácidos de LEWIS.

El esquema de reacción es el siguiente.

25



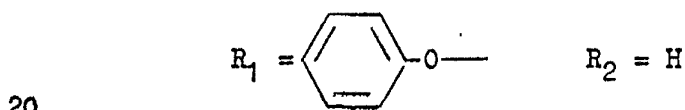
5
 10 Los ácidos 4-aryl-2-oxo-2-metilenbutíricos ob-
 tenidos son susceptibles de ser transformados en deriva-
 dos de ésteres butíricos según los métodos usuales o
 bien pueden ser salificados adicionalmente, si es nece-
 sario.

Así, se pueden preparar las sales con argini-
 na.

Los ejemplos siguientes se dan para ilustrar
 la invención.

15 1^{er} ejemplo

Obtención de ácido 4-(para-fenoxifenil)-4-oxo-2-metilen-
butírico.



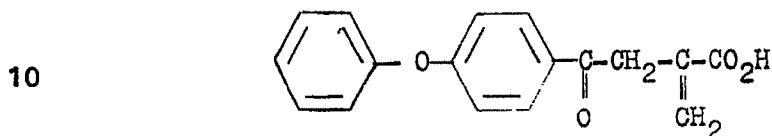
En 500 cm³ de nitrobenceno, se disuelven un
 mol de anhídrido itacónico y un mol de óxido de difeni-
 lo.

25 Seguidamente, se añaden lentamente, dos moles
 de cloruro de aluminio en solución en nitrobenceno. Des-

pués de varias horas de agitación a la temperatura ambiente, el catalizador se destruye mediante una solución de ácido clorhídrico concentrado en presencia de hielo.

5 La fase orgánica se trata con CO_3Na_2 . Se extrae con cloruro de metileno y se acidifica la fase acuosa.

Los cristales blancos obtenidos, con un rendimiento del orden del 80%, tienen como fórmula:



Fórmula empírica: $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_4$

Peso molecular: 282,3

Cristales blancos

15 Cromatografía sobre placa:

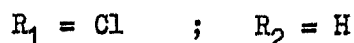
- Soporte: gel de sílice
- Disolvente: ácido acético/dioxano/benceno, 2/8/90
- Revelado: lámpara ultravioleta
- 20 - Rf : 0,45

Características de solubilidad: la sal de sodio es soluble al 10% en agua, el ácido es insoluble. Este es soluble al 3% en etanol, al 1% en propilenglicol y al 10% en acetona.

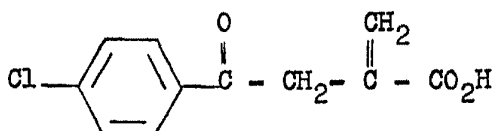
25

2º ejemplo

Acido 4-(para-clorofenil)-4-oxo-2-metilenbutírico



Utilizando el clorobenceno como sustrato aromático y como disolvente, mediante la acción del anhídrido itacónico, en presencia de cloruro de aluminio, se recupera, después del tratamiento habitual;



Fórmula empírica: $\text{C}_{11} \text{H}_9 \text{Cl} \text{O}_3$

Peso molecular: 224,6

Cristales amarillos

Punto de fusión: 180°C

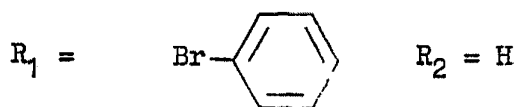
Cromatografía sobre placa:

- Soporte: gel de sílice
- Disolvente: ácido acético/dioxano/
benceno, 2/8/90
- Revelado: lámpara ultravioleta
- Rf : 0,46

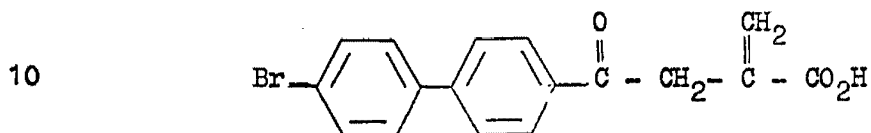
Características de solubilidad: insoluble en agua. Soluble al 1% en forma de sal sódica, soluble al 3% en etanol, al 25% en N-metil-pirrolidona.

3º ejemplo

Acido 4-(para-bromo-4'-fenilfenil)-4-oxo-2-metilenbutírico



5 Utilizando tetracloroetano como disolvente y 4-bromo-bifenilo como sustrato, sobre anhídrido itacónico durante 20 horas a la temperatura ambiente y 4 horas a reflujo del disolvente, después del tratamiento habitual, se recupera cuantitativamente el derivado:



Fórmula empírica: C₁₇H₁₃BrO₃

Peso molecular: 345,2

Cristales de color beige

15 Punto de descomposición: 190° C.

Cromatografía sobre placa:

- Soporte: gel de sílice
- Disolvente: ácido acético/dioxano/
benceno, 2/8/90
- Revelado: lámpara ultravioleta
- R_f : 0,41 (presencia de un isómero a 0,35)

20

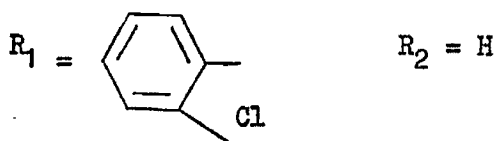
Características de solubilidad: insoluble en agua. Soluble al 1% en etanol al 25% en N-metil-pirrolidona.

25

4º ejemplo

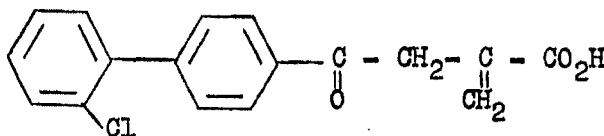
Acido 4-(orto-cloro-4'-fenil-fenil)-4-oxo-2-metilenbutírico.

5



Según el mismo procedimiento que se ha descrito en lo que antecede, pero utilizando como sustrato el 2-clorobifenilo, se obtiene:

10



Fórmula empírica: $C_{17} H_{13} Cl O_3$

Peso molecular: 300,7

15

Cristales blancos

Punto de descomposición: 200°C

Cromatografía sobre placa:

- Soporte: gel de sílice
- Disolvente: ácido acético/dioxano/benceno, 2/8/90
- Revelado: lámpara ultravioleta
- Rf : 0,42

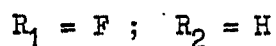
20

Características de solubilidad: insoluble en agua. Soluble al 25% en N,N-dimetil-acetamida, al 20% en sulfóxido de dimetilo y al 1% en etanol.

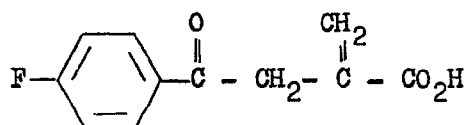
25

5º ejemplo

Acido para-fluoro-4-fenil-4-oxo-2-metilenbutírico



5 El fluorobenceno se utiliza a la vez como disolvente y como sustrato. Con un rendimiento del 80%, se recoge:



10

Fórmula empírica: C₁₁ H₉ F O₃

Peso molecular: 208,2

Cristales de color beige claro

Punto de fusión: 109º C

Cromatografía sobre placa:

15

- Soporte: gel de sílice

- Disolvente: ácido acético/dioxano/
benceno, 2/8/90

- Revelado: lámpara ultravioleta

- R_f : 0,41

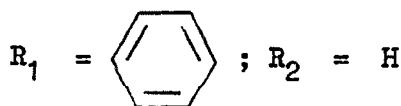
20

Características de solubilidad : insoluble en agua. Soluble al 20% en etanol y al 10% en propilenglicol.

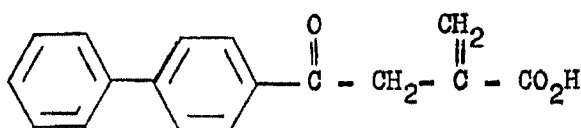
6º ejemplo

Acido 4-(para-fenilfenil)-4-oxo-2-metilenbutírico.

25



5 Por un procedimiento similar al descrito anteriormente, se obtiene:



10 Fórmula empírica: $\text{C}_{17} \text{H}_{14} \text{O}_3$
 Peso molecular: 266,3
 Cristales de color beige claro
 Punto de fusión: 208° C

Cromatografía sobre placa:

- Soporte: gel de sílice
- 15 - Disolvente: ácido acético/dioxano/
 benceno, 2/8/90
- Revelado: lámpara ultravioleta
- Rf : 0,43

20 Características de solubilidad: insoluble en agua, incluso en forma de sal sódica, insoluble en éter y en propilenglicol.

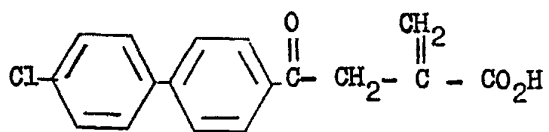
Soluble al 15% en N-metilpirrolidona y al 10% en sulfóxido de dimetilo.

7º ejemplo

25 Acido 4-(para-cloro-4'-fenilfenil)-4-oxo-2-metilenbutírico



5 Según un procedimiento similar al utilizado en lo que antecede, pero utilizando como sustrato el 4-clorobifenilo, se obtiene:



10 Fórmula empírica: $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{Cl O}_3$

Peso molecular: 300,7

Cristales blancos

Punto de fusión: 192º C

Cromatografía sobre placa:

- 15
- Soporte: gel de sílice
 - Disolvente: ácido acético/dioxano/benceno 2/8/90
 - Revelado: lámpara ultravioleta
 - Rf : 0,43

20 Características de solubilidad: insoluble en agua; soluble al 1% en alcohol absoluto, al 30% en N,N-dimetil-acetamida y en N-metil-pirrolidona.

8º ejemplo

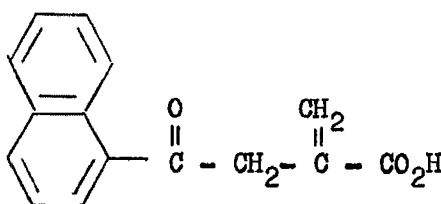
Acido 4-naftaleno-4-oxo-2-metilenbutírico.

25

R₁ y R₂ forman el anillo bencénico

Según un procedimiento similar al utilizado en lo que antecede, pero utilizando como sustrato el naftaleno, se obtiene:

5



Fórmula empírica: C₁₅ H₁₂ O₃

10

Peso molecular: 240,26

Cristales blancos

Punto de fusión: 142° C

Cromatografía sobre placa:

15

- Soporte: gel de sílice

- Disolvente: ácido acético/ dioxano/
benceno, 2/8/90

- Revelado: yodo

- R_f: 0,36

20

Características de solubilidad: insoluble en agua. Soluble al 3% en alcohol, al 50% en N,N-dimetilacetamida y en N-metil-pirrolidona.

9º ejemplo

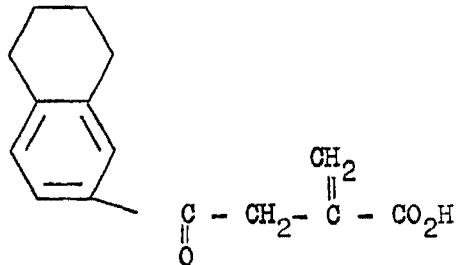
Acido 4-(1'-2'-3'-4'-tetrahidronaftaleno)-4-oxo-2-metilen-
butírico

25

R₁ y R₂ forman un anillo de ciclohexilo.

Según un procedimiento similar al descrito en lo que antecede, pero utilizando como sustrato la tetralina, se obtiene:

5



Fórmula empírica: $\text{C}_{15} \text{H}_{16} \text{O}_3$

10

Peso molecular: 244,29

Cristales blancos

Punto de fusión: 123°C

Cromatografía sobre placa:

15

- Soporte: gel de sílice
- Disolvente: ácido acético/dioxano/
benceno, 2/8/90
- Revelado: lámpara ultravioleta
- Rf : 0,41

20

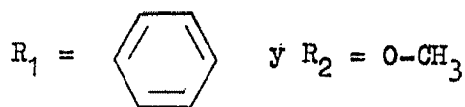
Características de solubilidad: insoluble en agua. Soluble al 8% en alcohol de 95% GL, soluble al 50% en N,N-dimetil-acetamida y en la N-metil-pirrolidona.

10º ejemplo

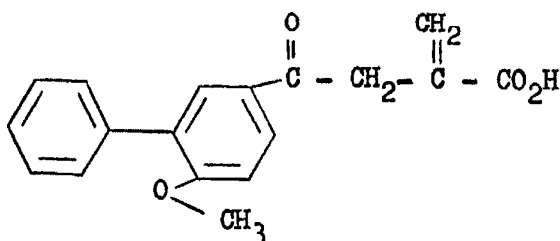
Acido 4-(3'-fenil-4'-metoxifenil)-4-oxo-2-metilenbutíri-

co

25



Según un procedimiento similar al descrito en lo que antecede, pero utilizando 2-metoxibifenilo como sustrato, se obtiene:



Fórmula empírica: C₁₈H₁₆O₄

Peso molecular: 296,3

Cristales blancos

Puntos de fusión: 145°C

15 Cromatografía sobre placa:

- Soporte: gel de sílice

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

- Revelado: lámpara ultravioleta

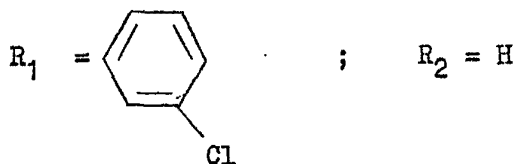
20 - R_f : 0,36

Características de solubilidad: insoluble en agua. Soluble al 6% en etanol de 95° GL y la 30% en N,N-dimetil-acetamida.

11° ejemplo

25 Acido 4-(O-Cloro-4'-fenilfenil)-4-oxo-2-metilenbutirato

de metilo



5

El grupo carboxílico se esterifica a carboxilato de metilo.

10

A una suspensión de 36 g (0,12 moles de ácido 4-(0-cloro-4'-fenilfenil)-4-oxo-2-metilenbutírico en 300 ml de acetona anhidra se añaden 30,2 g (0,24 moles) de sulfato de metilo diluidos en 50 ml de acetona y, después, 20,2 g (0,24 moles) de bicarbonato sódico.

15

La mezcla heterogénea se calienta de manera que haya reflujo de la acetona, durante 12 horas. Después de volver a la temperatura ambiente, se elimina por filtración sobre vidrio fritado la sal sódica formada y se lava con 100 ml de acetona.

20

El filtrado acetónico se concentra bajo vacío en evaporador rotatorio a una temperatura de 30° C. El aceite residual se recoge en 300 ml de cloruro de metileno y se trata dos veces con 200 ml de una solución de NaHCO_3 al 5%. Seguidamente, se lava con agua hasta neutralidad.

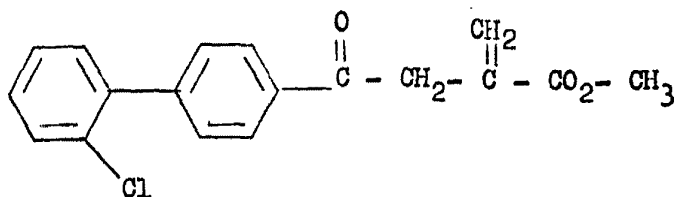
25

La fase orgánica se seca durante una noche sobre sulfato sódico anhidro y, después, se filtra y se evapora hasta sequedad.

El residuo se recristaliza en 60 ml de metanol en ebullición.

Se recuperan 27 g (rendimiento 76%) de producto de la fórmula :

5



Fórmula empírica: $C_{18}H_{15}Cl O_3$

10

Peso molecular: 314,77

Punto de fusión: 85°C

Cristales de color amarillo claro

Cromatografía sobre placa:

- Soporte: gel de sílice
- Disolvente: ácido acético/dioxano/
benceno, 2/8/90
- Revelado: lámpara ultravioleta
- Rf : 0,80

15

Características de solubilidad: Insoluble en
20 agua.

Soluble al 60% en N,N-dimetil-acetamida y en
N-metil-pirrolidona.

12º ejemplo

25

4-(orto-cloro-4'-fenilfenil)-4-oxo-2-metilenbutirato de
arginina.

Se disuelven 174 g (1 mol) de arginina en 2,5 litros de agua y se añaden 301 gramos (1 mol) de ácido (0-cloro-4'-fenilfenil)-4-oxo-2-metilenbutírico.

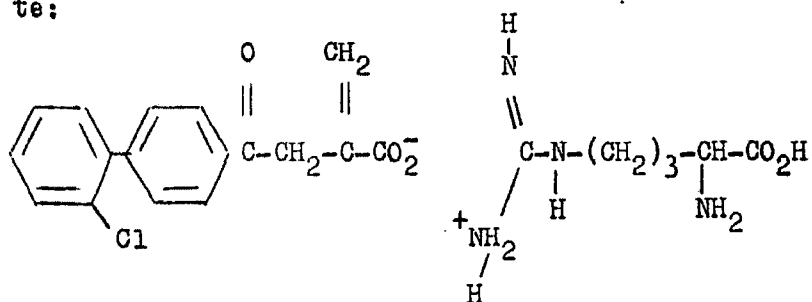
5

Se evapora hasta sequedad la solución y se re-cristaliza en alcohol el residuo obtenido.

Se recupera el producto de la fórmula siguien-

te:

10



Fórmula empírica: $\text{C}_{23} \text{H}_{27} \text{Cl} \text{N}_4 \text{O}_5$

Peso molecular: 479,9

15

Punto de fusión: 130 a 140°C

Cristales amarillos

Características de solubilidad: soluble en agua

20

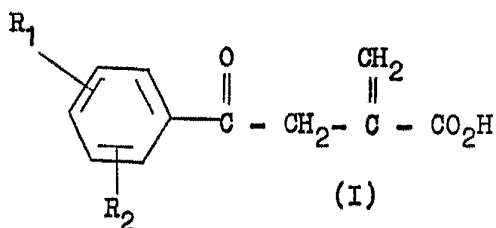
La presente solicitud que corresponde a las pre-sentadas en Francia, el 25 de Marzo de 1.974, bajo el Nº 74.10196 y el 17 de Febrero de 1.975, bajo el Nº 75 04 912, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

REIVINDICACIONES

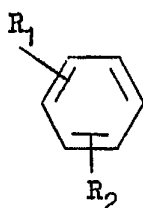
5 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Procedimiento de preparación de ácidos 4-
 aril-4-oxo-2-metilenbutíricos de la fórmula general:

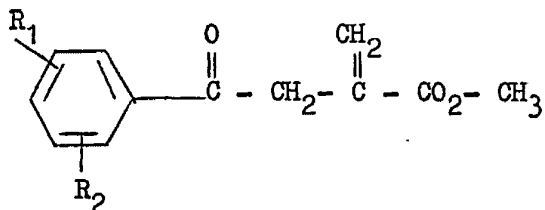


15 en la cual R₁ es un radical hidrógeno, halógeno, fenilo, halogeno-fenilo, fenoxi, y R₂ es un radical hidrógeno o metoxi, R₁ y R₂ pueden formar un anillo, por ejemplo, fenilo o ciclohexilo, que consiste en tratar anhídrido itacónico mediante una sustancia o sustrato aromático de la

20 fórmula:



en la que R₁ y R₂ se definen como anteriormente, en presencia de un catalizador ácido de Lewis, en un disolvente apropiado y porque eventualmente el ácido obtenido, según métodos conocidos, se transforma un éster tal como el metílico de la fórmula.



en donde R₁ y R₂ son como se han definido anteriormente, y/o en una sal de una base orgánica tal como la arginina de dicho ácido.

2ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque el sustrato aromático utilizado es óxido de bifenilo.

3ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque el sustrato aromático utilizado es clorobenceno.

4ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque el sustrato aromático utilizado es 4-bromobifenilo.

5ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque el sustrato aromático utilizado es 2-clorobifenilo.

6ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación

ción 1ª, caracterizado porque el sustrato aromático utilizado es fluorobenceno.

5 7ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque el sustrato aromático utilizado es bifenilo.

8ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque el sustrato aromático utilizado es 4-clorobifenilo.

10 9ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque el sustrato aromático utilizado es naftaleno.

10ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque el sustrato aromático utilizado es tetralina.

15 11ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque el sustrato aromático utilizado es 2-metoxibifenilo.

20 12ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque se tratan los ácidos obtenidos con bases terapéuticas aceptables.

13ª.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ACIDOS
4-ARIL-4-OXO-2-METILENBUTIRICOS.

25

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

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

5

Madrid,

24 MAR. 1975

P.A.

Oscar de Elzaburu
Por Poder.

10

13.3.75
M.A.R