

P. - 59.843

43595011  
24 MAR 1975

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. 107

C07C, C07D

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años  
a nombre de PIERRE FABRE S.A.

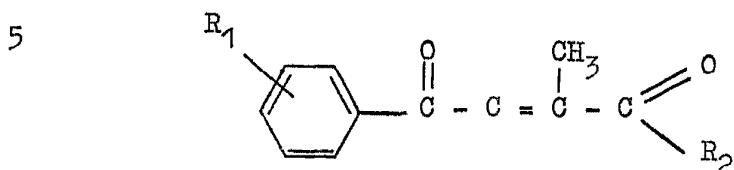
Sociedad anónima francesa

establecida en 125, rue de la Faisanderie, París 16<sup>e</sup>,  
Francia

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ACIDOS 4-ARIL-4-OXO-  
-2-METIL-2-BUTENOICOS Y SUS DERIVADOS AMIDICOS"  
(Clase Internacional C07C, C07D)

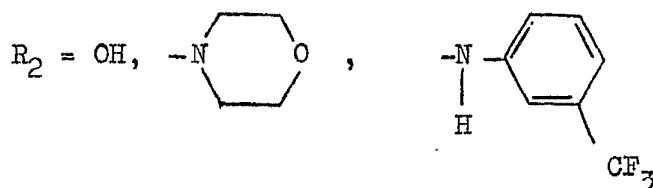
10-3-75.

El presente invento realizado en el Centro de Investigación Pierre FABRE, tiene por objeto un procedimiento de obtención de ácidos 4-aril-4-oxo-2-metil-2-butenóico y sus derivados de fórmula general:



$R_1 = \text{H, fenilo, halógeno-fenilo}$

10



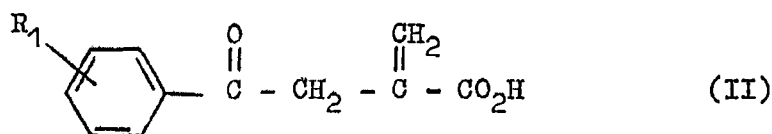
15

Los derivados obtenidos por este procedimiento son útiles como medicamentos y más particularmente para el tratamiento de síndromes inflamatorios. Poseen además propiedades antálgicas y anti-artrósicas.

20

Los compuestos de fórmula (I) se preparan según el invento a partir de los ácidos 4-aril-4-oxo-2-metilen-butíricos de fórmula:

25

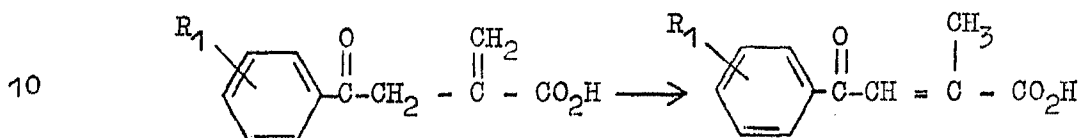


10-3-75.

teniendo R<sub>1</sub> el significado antes descrito.

Estos compuestos están reivindicados en una patente anterior.

5 Se pueden preparar los compuestos de fórmula (I) por isomerización haciendo reaccionar una base orgánica en solución acuosa con compuestos de fórmula (II), según el esquema de reacción siguiente:



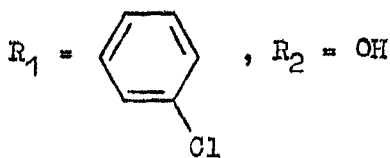
15 Los ácidos 4-aryl-4-oxo-2-metilen-butíricos obtenidos son susceptibles de transformarse en derivados amídicos según los métodos usuales.

Los ejemplos siguientes se dan para ilustrar el invento:

Primer Ejemplo

Acido 4-(O-cloro-4'-fenilfenil)-4-oxo-2-metil-2-butenoico

20



25 Una solución de 30 g (0,1 mol) de ácido 4-(orto-cloro-4'-  
10-3-75.

-fenilfenil)-4-oxo-2-metilen-butírico (producto reivindicado y descrito en una patente anterior) en 300 ml de agua, se agita durante 24 horas a 25°C con 85 ml (≈0,6 moles) de trietilamina.

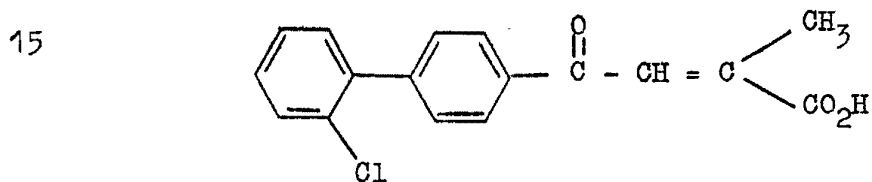
5 Se añaden 300 ml de agua a la mezcla reaccionante y se acidifica congelando con ácido clorhídrico concentrado.

Los cristales que se forman se agitan 30 minutos, luego se filtran y se lavan con agua.

10 Los cristales filtrados con succión se recrystalizan en una mezcla de etanol/agua.

Se recuperan 24 g del producto. Rendimiento: 80%.

El producto obtenido tiene la fórmula:



Fórmula empírica: C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>Cl O<sub>3</sub>

20 Peso molecular: 300,74

Punto de fusión: 196°C.

Cristales amarillos

Cromatografía sobre placa:

-soporte: gel de sílice

25 - disolvente: ácido acético/dioxano/benceno

2/8/90

10-3-75.

-revelado: lámpara ultravioleta

-Rf: 0,43

Caracteres de solubilidad: insoluble en agua.

Soluble en N-N-dimetilacetamida al 20%, en

5 N-metil-pirrolidona al 25%. Soluble en éter y en cloroformo.

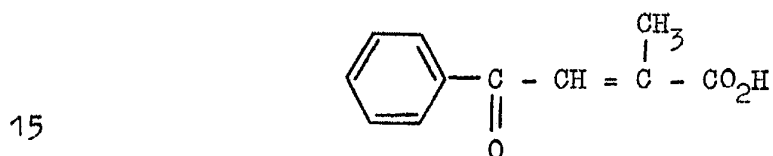
Segundo ejemplo

Acido 4-fenil-4-oxo-2-metil-2-butenoico

$R_1 = H$  y  $R_2 = OH$

10 Se trabaja mutatis mutandis, como en el ejemplo 1, partiendo del ácido 4-fenil-4-oxo-2-metilen-butírico.

Se obtiene el producto de fórmula:



Fórmula empírica:  $C_{11}H_{10}O_3$

Peso molecular: 190,2

Punto de fusión: 100°C.

20 Cromatografía sobre placa:

-soporte: gel de sílice

- disolvente: ácido acético/dioxano/benceno

2/8/90

-revelado: lámpara ultravioleta

25

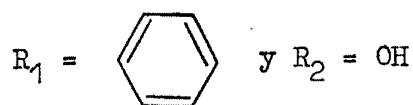
-Rf: 0,36

10-3-75.

Caracteres de solubilidad: la sal de sodio es soluble en agua al 1%, el ácido es soluble en etanol al 5%, y en propilenglicol al 3%.

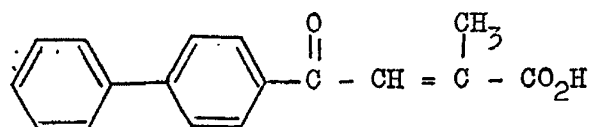
Tercer Ejemplo

5 Acido 4-(4'-fenilfenil)-4-oxo-2-metil-2-butenico



10 Se trata el ácido 4-(para-fenilfenil)-4-oxo-2-metilen-butírico, producto descrito y reivindicado en una patente anterior, con trietilamina según un procedimiento similar a la preparación del producto descrito en el ejemplo 1.

15 Se obtiene el ácido de fórmula:



20

Fórmula empírica :  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3$

Peso molecular : 266,3

Cristales amarillos claros

Punto de fusión : 182°C.

Cromatografía sobre placa :

-soporte : gel de sílice

25

10-3-75.

-disolvente : ácido acético/dioxano/benceno

4/25/90

-revelado : lámpara ultravioleta

-Rf : 0,61

- 5 Caracteres de solubilidad: Insoluble en agua.  
Soluble en alcohol al 1%, en N,N-dimetil-acetamida al 25% y en N-metil-pirrolidona al 20%.

Cuarto ejemplo

- 10 N(meta-trifluoro-metil-fenil)-4-(ortocloro-4'-fenil-fenil)-4-oxo-2-metil-2-buten-amida

a) Preparación del cloruro de ácido

El cloruro de ácido se prepara directamente a partir del ácido 4-(0-cloro-4'-fenil-fenil)-4-oxo-2-metil-2-butenico descrito en el ejemplo 1, y de 0,13 moles de  $PCl_5$  en 300 ml de ciclohexano.

15 Se calienta 1 hora a reflujo, luego se concentra bajo vacío, se recuperan 25 g de cristales del cloruro de ácido.

b) Preparación de la amida

- 20 A una solución de 11 g (0,068 moles) de  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro-m-toluidina y 5,4 g (0,068 moles) de piridina en 50 ml de benceno se añade lentamente enfriando una solución de 22,4 g (0,069 moles) de cloruro de ácido preparado anteriormente en 250 ml de benceno. Después de una noche con
- 25 agitación a temperatura ambiente, la mezcla reaccionante

10-3-75.

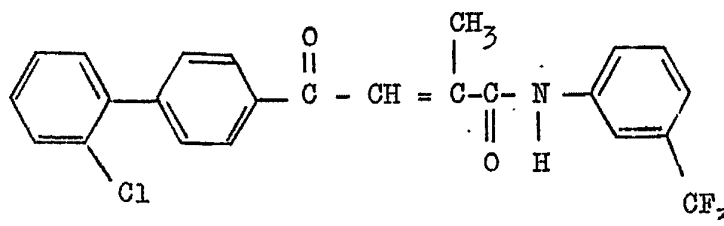
se lleva a 55°C durante 2 horas 30 minutos.

Después de enfriamiento, la mezcla se recoge en 250 ml de acetato de etilo, y luego se lava con agua.

5 La fase orgánica se trata sucesivamente con una solución acuosa de ácido clorhídrico al 5%, luego con  $\text{HNaCO}_3$  al 5% y se lava con agua hasta neutralidad.

Se evapora la fase orgánica y se recristaliza el residuo obtenido en éter isopropílico.

10 \* Se recuperan 23 g del producto (rendimiento  $\approx 80\%$ ) de fórmula siguiente:



15

Fórmula empírica :  $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{Cl F}_3\text{NO}_2$

Peso molecular : 443,85

Cristales blancos

Punto de fusión : 179°C.

20

Cromatografía sobre placa:

-soporte : gel de sílice

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

-revelado : lámpara ultravioleta

25

-R<sub>f</sub> : 0,58

10-3-75.

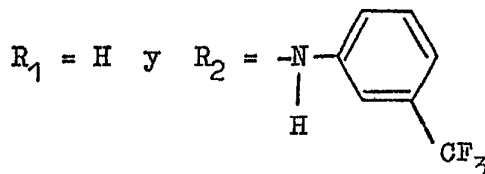
Caracteres de solubilidad : Insoluble en agua.

Soluble en alcohol al 6%.

Quinto ejemplo

N(m-trifluorometil-fenil)-4-fenil-4-oxo-2-metil-2-butenamida

5



10

a) Preparación del cloruro de ácido

A una suspensión de 30,3 g (0,158 moles) de ácido 4-fenil-2-metil-4-oxo-2-butenico, producto descrito en el ejemplo 2, en 200 ml de ciclohexano seco, se añaden lentamente con una espátula 36,2 g (0,174 moles) de  $PCl_5$ . La mezcla reaccionante se lleva al reflujo del ciclohexano durante 1 hora 30 minutos.

15

Después de volver a temperatura ambiente, se filtra el resto insoluble.

20

Se evapora el ciclohexano y el  $POCl_3$  formado en el rotavapor bajo presión reducida.

Se recupera un aceite rojo que se utiliza en bruto.

b) Preparación de la amida

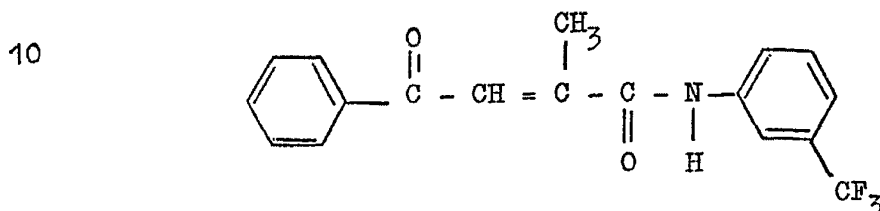
Se disuelven 32,7 g del cloruro de ácido obtenido anteriormente en 50 ml de cloruro de metileno.

25

10-3-75.

Se enfría y se añaden gota a gota 24,2 g (0,15 moles) de metatrifluorometil-anilina y 12,4 g (0,156 moles) de piridina disuelta en 50 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

5 Se deja volver la mezcla reaccionante a la temperatura ambiente manteniéndola 24 horas con fuerte agitación. Después, se lleva 45 minutos a  $55^\circ\text{C}$ . Después de enfriamiento, la amida de fórmula siguiente se recupera de la forma habitual.



Fórmula empírica :  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_2$

15 Peso molecular: 333,3

Punto de fusión :  $90^\circ\text{C}$ .

Cristales amarillos

Cromatografía sobre placa:

- 20
- Soporte : gel de sílice
  - disolvente : ácido acético/dioxano/benceno 2/8/90
  - revelado : lámpara ultravioleta
  - Rf : 0,73

Caracteres de solubilidad : Insoluble en agua.

25 Soluble en alcohol al 30% a  $95^\circ\text{GL}$ , en

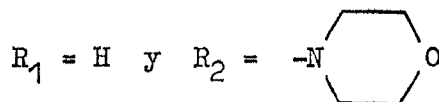
10-3-75.

N,N-dimetil-acetamida al 40% y N-metil-pirrolidona.

Sexto ejemplo

N-(4-fenil-4-oxo-2-metil-2-butenoil)morfolina

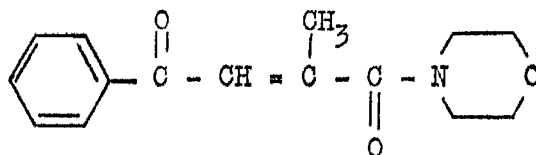
5



10

Utilizando el cloruro de ácido descrito en el ejemplo 5 y la morfolina como amina, se recupera después de tratamiento habitual:

15



20

Fórmula empírica :  $C_{15}H_{17}NO_3$

Peso molecular : 259,3

Punto de fusión : 156°C.

Cristales blancos

Cromatografía sobre placa:

-soporte : Gel de sílice

-disolvente : ácido acético/dioxano/benceno 4/25/90

25

-revelado : lámpara ultravioleta

10-3-75.

-Rf : 0,58

Caracteres de solubilidad : Insoluble en agua.

Soluble en alcohol al 1,5% a 95º GL, en N,N-di  
metilacetamida al 5% y en N-metil-pirrolido  
na.

5

La presente solicitud que corresponde a  
las presentadas en Francia, el 25 de Marzo de 1974, ba-  
jo el Nº 74.10196 y 17 de Febrero de 1975, bajo el Nº  
75 04912, se acoge a los beneficios del artículo 51 del  
vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

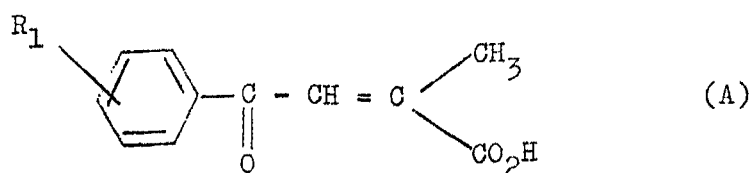
#### REIVINDICACIONES

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:

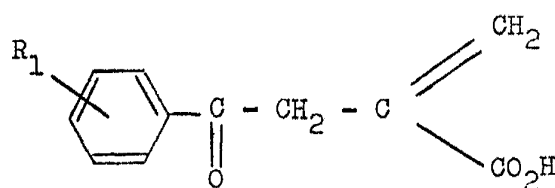
15

1ª.- Procedimiento de preparación de áci  
dos 4-aril-4-oxo-2-metil-2-butenóicos de fórmula gene-  
ral:

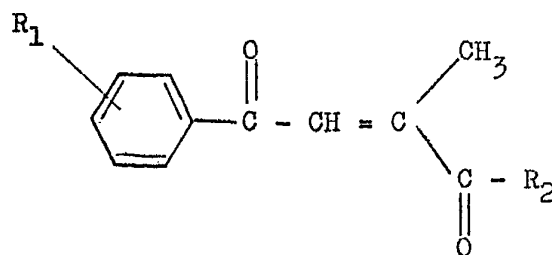
10-3-75.



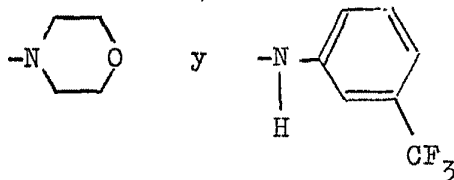
en la cual  $\text{R}_1$  es un radical hidrógeno, fenilo, halogeno fenilo, caracterizado porque se isomeriza el compuesto de fórmula:



5 por tratamiento con una base orgánica en solución acuosa, y porque opcionalmente, según métodos conocidos se preparan los derivados amídicos de la fórmula:



en la que R<sub>2</sub> representa los radicales:



2<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>,  
caracterizado porque la reacción de transposición se rea-  
liza a temperatura ambiente en presencia de trietilamina  
10 en un disolvente tal como agua.

3<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>,  
caracterizado porque se tratan los ácidos de fórmula A  
con PCl<sub>5</sub> con el fin de obtener los cloruros de ácidos co-  
rrespondientes.

15 4<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>,  
caracterizado porque para preparar los derivados amídi-  
cos se utiliza un compuesto de partida obtenido por el pro-  
cedimiento según la reivindicación 3<sup>a</sup>.

20 5<sup>a</sup>.- Procedimiento de preparación de ácidos 4-  
aril-4-oxo-2-metil-2-butenoicos y sus derivados amídicos.

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

Esta Memoria consta de quince hojas es-  
critas a máquina por una sola cara.

Madrid,

24 MAR. 1975

P. A.

Oscar de Elizaburu  
Por Poder.

10-3-75.

G.D.S.