



346582

Case E 4-2484⁺

346582

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS FENILACE-
TICOS SUBSTITUIDOS Y SUS ESTERES", a favor de la firma
suiza J.R. GEIGY, A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

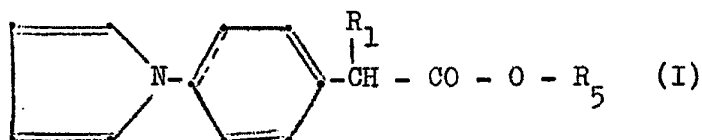
La presente invención se refiere a un procedi-
miento para la preparación de nuevos ácidos fenilacéticos
sustituidos y sus ésteres, y a sus sales con propiedades
valiosas farmacológicamente.

5. Los ácidos fenilacéticos sustituidos y sus
ésteres que corresponden a la fórmula general I

**PUGH
QUALITY**



346582



5. en la que

R_1 significa hidrógeno o un grupo alquílico, alquénico o alquínico inferior, y

R_5 significa hidrógeno o un grupo alquílico inferior así como sales de los ácidos carboxílicos que caen

10. bajo la fórmula general I con bases inorgánicas y orgánicas, no se habían descrito hasta el presente.

Como ahora se ha hallado, estas nuevas materias poseen propiedades valiosas farmacológicamente, en especial actividad analgésica, antipirética y antiflogística

15. con un índice terapéutico favorable. Estas propiedades se caracterizan como materias activas para calmar y eliminar

dolores de orígenes diferentes y para el tratamiento del proceso de enfermedad reumática y otras inflamatorias. La administración puede efectuarse oral, rectal o parentéricamente.

20.

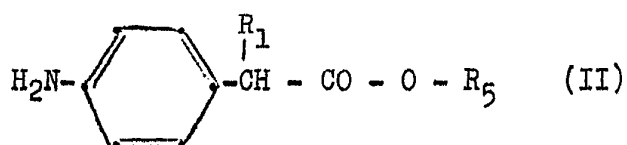


346532

- En los compuestos de la fórmula general I y anejos, R_1 como grupo alquílico inferior es bajo las materias de partida citadas, por ejemplo el grupo metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-metílico, isobutílico, butílico secundario, n-pentílico, isopentílico, neopentílico, n-hexílico o isohexílico, como grupo alquenílico inferior, por ejemplo el grupo alílico, 2-metilalílico o crotílico, y como grupo alquenílico inferior, por ejemplo, el grupo 2-propílnico, 2-butilínico o 3-butilénico. Un grupo alquílico inferior R_5 , es por ejemplo, el grupo metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico, terci-butílico, m-pentílico, isopentílico o n-hexílico.

- Para la preparación de los compuestos de la fórmula general I de las sales de los ácidos carboxílicos que caen bajo esta fórmula general con bases inorgánicas y orgánicas se hace reaccionar un compuesto según la invención de la fórmula general II,

20.





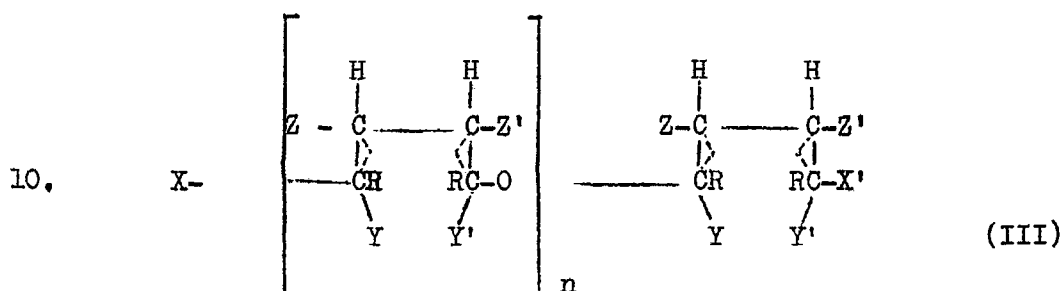
346582

en la que

R_1 y R_5 tienen la significación indicada
bajo la fórmula I,

con un derivado funcional apto para reacción abierto o

5. cíclico, del aldehído succínico que corresponde a la fórmula general III,



15. en la que

X y X' significan, independientemente entre sí, radicales de las fórmulas R_6-O- y $R_6-CO-O-$, en las cuales R_6 se halla para un radical hidrocarburo eventualmente sustituido con halógeno, además átomos de cloro o de bromo,

- 20.



346582

5. Y e Y' significan, independientemente entre sí, radicales de las fórmulas precedentemente definidas R_6-O- o R_6-CO-O o ambas junto con el radical epoxi-O-, p cada uno con Z o bien Z' un enlace original que corresponde^a líneas punteadas, y

10. Z y Z' significan átomos de hidrógeno, a no ser que tengan la significación precedente, y

n significa 0 ó un número entero inferior, o con una mezcla de tales materias en caliente o en presencia o ausencia de un diluyente y/o agente de condensación y en caso deseado, un ácido carboxílico libre obtenido de la fórmula general I se transforma en una sal con una base inorgánicas u orgánica.

20. Como ejemplos de los compuestos gamma-dioxo utilizables según la invención, se citan en aldehído succínico, el aldehído 2-metilsuccínico, el aldehído 2,3-dimetilsuccínico, el aldehído lovulíco, el aldehído 4-oxo-hexálico y la 2,5-hexandiona.

De los compuestos de la fórmula general III, que pueden utilizarse en lugar de derivados de cadena



346582

- abierta del aldehído succínico monómero a los cetales, como por ejemplo el acetal monodietílico, de aldehído succínico, el acetal bis-dimetílico del aldehído succínico, los acidales como 1,1-diacetato de aldehído succínico (4,4-diacetoxi-butiraldehído), los ésteres enólicos, como el 1,4-difenoxi-butandieno, los ésteres enólicos, como el 1,4-diacetoxi-butandieno. Compuestos de la fórmula general III, en los que Y e Y' forman juntas el radical epoxi, son derivados formales del
- 5, tetrahidrofurano, que reaccionan según cada significación de X y X', como los acetales o acilales del aldehído succínico, o bien como alfa-halógeno éteres de cadena abierta. Tales compuestos son por ejemplo
10. los 2,5-dialcoxitetrahidrofurano y derivados, como 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurano, 2,5-dietoxi-tetrahidrofurano, 2,5-dipropoxi-tetrahidrofurano, 2,5-dibutoxi-tetrahidrofurano, 2,5-bis-aliloxi-tetrahidrofurano, 2,5-bis(2-cloroetoxi)-tetrahidrofurano, 2,5-difenoxi-tetrahidrofurano y 2,5-bis-(3,4-xililoxi)-tetrahidrofurano, además 2,5-diaciloxi-tetrahidrofuranos, como 2,5-diacetoxi-tetrahidrofurano, así como 2,5-dihalogeno-tetra-
- 15.
- 20.



346582

hidrofuranos, como 2,5-dicloro-tetrahidrofurano y 2,5-dibromo-tetrahidrofurano, finalmente asimismo compuestos, que incluyen a la vez dos tipos, como 2-cloro-5-(2-cloroetoxi)-tetrahidrofurano y 2-aliloxi-

5. 5-cloro-tetrahidrofurano.

Compuestos de la fórmula general III, en los que "n" es 1 o superior a 1, y en especial mezclas de tales compuestos con "n" diferentes, originados por ejemplo en el tratamiento de aldehído succínico

10. polímero con pequeñas dosis de materias o bien mezclas de materias acetalizantes o acilantes equivalentes a las unidades de aldehído succínico existentes.

Como medios para la reacción según la invención

15. es apropiado en la utilización de los compuestos gamma-dioxo libres, uno cualquiera de los disolventes, en los que estos son solubles, por ejemplo metanol, etanol o ácido acético, acetales y acilables de los compuestos gamma-dioxo, así como derivados cíclicos

20. del tipo acetal se hacen reaccionar con ventaja en ácido acético como disolvente o agente de condensación, o en presencia de dosis catalíticas de un agente de condensación ácido, como ácido p-toluensulfónico, en ausencia o presencia de un disolvente o diluyente orgánico inerte, como por ejemplo benceno, to-

25.



346582

- lueno, o-diclorobenceno o acetonitrilo. La reacción de los compuestos de la fórmula general III, en los que X y/o X' son átomos de halógeno, se efectúa por ejemplo, en disolventes orgánicos inertes, como cloroformo o los arriba citados. La temperatura reaccional se encuentra de preferencia entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición del disolvente o diluyente utilizados, para lo cual entran en consideración en especial los compuestos halogenados últimamente citados.
- 5.
- 10.

- Diferentes compuestos de la fórmula general II, como el ácido (p-aminofenil)acético y el ácido p-amino-hidratrópico, así como algunos ésteres alquílicos inferiores de ambos ácidos, el ácido 2-(p-aminofenil)-butílico y el ácido 2-(p-aminofenil)-valerianico, son conocidos. Otros compuestos de la fórmula general II son análogos a los compuestos conocidos o son preparables según otro procedimiento en sí conocido.
- 15.

- Los compuestos de la fórmula general I, en los que R₁ es un grupo alquílico, alquénico o alquínico inferior, se obtienen en el procedimiento según la invención como racematos de las formas ópticas activas (+) y (-), a menos que en el procedimiento aquí apropiado se utilicen materias de partida ópticamente activas.
- 20.
- 25.



346582

Los racematos pueden desdoblarse en forma conocida en los enantiómeros ópticamente activos, por ejemplo se hace reaccionar los ácidos carboxílicos libres, racémicos, que caen bajo la fórmula gene-

5. ral I, con bases orgánicas ópticamente activas, como por ejemplo (+)-alfa-fenil-etilamina y (-)-alfa-fenil-etilamina, [(+)-alfa-metil-bencilamina] y [(-)-alfa-metil-bencilamina], cinconidina, cinconina o brucina, en disolventes orgánicos o en agua para formar pares
10. de sales diastereómeras, de las cuales se separa la difícilmente soluble, eventualmente tras concentrado y/o enfriado. Como disolventes orgánicos se eligen aquellos, en los cuales entre las dos sales enantiómeras existe una diferencia de solubilidad lo más
15. grande posible, de forma que se alcanza una separación lo más posiblemente continuada y eventualmente puede bajarse asimismo la dosis de la base utilizada, ópticamente activa, hasta una mitad del equivalente molar. Por ejemplo la formación de sal se
20. realiza en un alcohol inferior, como etanol, o isopropanol, en acetona o dioxano o en mezclas de estos u otros disolventes. Las formas ópticamente activas pueden mostrar en sus propiedades farmacológicas diferencias considerables. Por ejemplo, el
25. ácido (+)-2-[p-(1-pirril)-fenil]-butírico muestra



346582

cciones analgésica y antiflogística más fuertes que el ácido (-)-2-[p-(1-pirril)-fenil]butírico.

Como sales preparables en caso deseado de los ácidos carboxílicos que caen bajo la fórmula general

5. I se citan, por ejemplo, las sales sódicas, potásicas, líticas, magnésicas cálcicas y amónicas, así como las sales con etilamina, trietilamina, 2-amino-etanol, 2,2'-imino-dietanol, 2-dimetilamino-etanol, 2-dietilamino-etanol, etilenodiamina, etilendiamina,
10. bencilamina, procaina, pirrolidina, piperidina, morfolina, 1-etil-piperidina o 2-piperidino-etanol, o con intercambiadoras de iones básicos.

Los nuevos compuestos de la fórmula general I, así como las sales de los ácidos libres que caen

15. bajo esta fórmula I, se administran, como se cita más adelante, peroral, rectal o parentéricamente. Las dosis diarias se encuentran entre 50 y 3000 mg para pacientes adultos. Formas unitarias de dosis apropiadas, como grageas, tabletas, supositorios o ampollas, contienen como materia activa, de preferencia
20. 10-500 mg de un compuesto de la fórmula general I o una de sus sales en uno de los ácidos libres que caen bajo esta fórmula con una base inorgánica u orgánica tolerable farmacéuticamente. De los compuestos de la
25. fórmula general I, en los que R_1 es diferente de hi-

346582



drógano, y de las sales correspondientes pueden utilizarse no solo los racematos sino también un enantiomero ópticamente activo, como materia de partida.

Los ejemplos siguientes aclaran más de cerca

5. la preparación de los compuestos de la fórmula general I, sin embargo no limitan de ninguna forma el ámbito de la invención. Las temperaturas se indican en grados Celsius.



346582

EJEMPLO 1

- 179 g (1 mol) de ácido 2-(p-aminofenil)-butírico (Fourneau, Sandulesco, Bl. [4], 452) y 132 g (1 mol) de
5. 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurano se hierven a reflujo durante 30 minutos en 20 cc de ácido acético glacial. Luego se destila la mezcla reaccional en un baño de aceite, inicialmente bajo 12 torr y a continuación bajo alto vacío. La fracción que pasa en la destilación bajo 0,5-1 torr entre 160 y 200°, con
10. ta de ácido 2-[p-(1-pirril)-fenil]-butírico bruto y cristaliza en el curso de la destilación, punto de fusión 105-110°. Mediante recristalización en benceno-ciclohexano (1:1, 660 cc) bajo decoloración con carbón activo, lavado de los cristales con la misma mezcla disolvente (110 cc) y secado durante 15 horas
15. a 50° y bajo 0,5 torr, se obtiene el ácido 2-[p-(1-pirril)-fenil]-butírico puro de punto de fusión 112-113°. Y la reacción positiva inmediata con reactivo Ehrlich (p-dimetilaminobenzaldehído).

- En forma análoga se obtiene mediante reacción de ácido
20. p-(amino-hidratrópico (rac. F. Nerdel, H. Pawlowski, Chem. Ber. 87, 217-220 (1954)) con la dosis equimolar de 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurano, el ácido p-(1-pirril)-hidratropico de fusión 166-168°.

- Mediante reacción de ácido 2-(p-aminofenil)-valerianico
25. con la dosis equimolar 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurano se ob-



346582

tiene igualmente en forma análoga el ácido 2-[p-(1-pirril)-fenil]valerianico de punto de fusión 108-109°.

EJEMPLO 2

5.

30,2 g (0,20 moles) de ácido (p-aminofenil)-acético [Radziszewski, Ber. 2, 209; Bedson, J. Chem. Soc. 37, 92] y 26,4 g (0,20 moles) de 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurano se hierven a reflujo en 40 cc de ácido acético glacial durante 30 minutos. Tras el enfriado se vierte la solución reaccional en 160 cc de agua. Los cristales precipitados se filtran, se lavan con agua y se secan durante 15 minutos a 70°. El polvo pardo originado se extrae con un aparato Soxhlet con benceno. Al evaporador el extracto se obtiene el ácido [p-(1-pirril)-fenil]-acético, de punto de fusión 180-182° y reacción positiva de Ehrlich.

EJEMPLO 3

20. 21,4 g de ester etílico del ácido (p-aminofenil)-acético, 15,9 de 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurano y 30 cc de ácido acético glacial se hierven a reflujo durante una hora y media. El disolvente se destila bajo vacío de trompa de agua. El residuo se destila al alto vacío, con lo cual pasa en la destilación a 122-130°/, 0,02 torr el ester etílico del ácido [p-



- 14 - 346582

(1-pirril)-fenil]-acético. Tras recristalización en metanol funde a 49-51°.

EJEMPLO 4

5. 6,9 g de ácido 2-[p-(1-pirril)-fenil]-butírico (vease ejemplo 1) se disuelven en 20 cc de benceno mediante calentamiento y se trata con una solución de 2,7 g de 2-dimetilamino-etanol en 2 cc de benceno. Al machacar se separa por cristalización la sal. Se filtra por succión, se lava con 5 cc de eter frío y se seca. Tras la recristalización en 30 cc de benceno y secado a temperatura ambiente al alto vacío funde la sal de 2-dimetilaminoetanol del ácido 2-[p-(1-pirril)-fenil]-butírico a 96-100°, tras sinterización a 91°.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 5

- 6,0 g del ácido 2-[p-(1-pirril)-fenil]-butírico se disuelven en 10 cc de lejía potásica 2n, la solución se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo cristalino recristaliza en dioxano-isopropanol 10:1. La sal potásica obtenida del ácido 2-[p-(1-pirril)-fenil]-butírico funde a 255°, descomposición a 230°.
- 20.



346582

EJEMPLO 6

- 5,7 g de ácido [p-(1-pirril)-fenil]-acético se suspenden en 40 cc de isopropanol. Mediante adición de 8 cc de
5. trietilamina se obtiene una solución homogénea. Esta se trata con 20 cc de éter y se filtra. Tras adición de éter de petróleo (punto de ebullición 40-60°) hasta que la turbulencia originada todavía se disuelva, la sal se separa por cristalización totalmente al enfriar. Tras secado a 200 torr durante
10. 12 horas, la sal trietilamónica del ácido [p-(1-pirril)-fenil]-acético funde a 67-73°.

EJEMPLO 7

15. 4,95 g de ácido 2-[p-(1-pirril)-fenil]-butírico racémico se disuelven en 30 cc de acetona y se trata con una solución de 8 g de cinconidina en 25 cc de metanol. La mezcla metanol-acetona se evapora en el baño maría, se adiciona 50 cc de acetona, se evapora de nuevo y se fija el residuo en 50
20. cc de acetona caliente. Al enfriar precipita 11 g de una mezcla, que consta preponderantemente de sal de cinconidina del ácido (-)-2-[p-(1-pirril)-fenil]-butírico y algo de cinconidina excedente. Se succiona y recrystaliza una vez más en acetona la sal de cinconidina. Para aislar el ácido libre se
25. suspenden 2 g de la sal de cinconidina recrystalizada de pun-

= 16 =

346582



to de fusión 140° en 150 cc de agua, se adiciona 15 cc de ácido clorhídrico 2n, se fija el ácido separado en eter, la solución etérica se lava dos veces con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo recristaliza en tetracloruro de carbono, con lo que se obtiene el ácido (-)-2-[p-(1-pirril)-fenil]butírico punto de fusión 130-132°. $[\alpha]_D^{25} = 39,9^\circ$.

Las aguas madres de ambas cristalizaciones de la sal de cinconidina anterior se reunen y se concentran en vacío hasta sequedad. El residuo se suspende en 50 cc de ácido clorhídrico 1n y se sacude con 50 cc de éter hasta que todo se encuentra en solución.

La fase de éter se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo (2,65 g) se disuelven en 40 cc de isopropanol caliente y se trata con una solución caliente de 1,8 g de (+)-alfa-fenil-etilamina en 20 cc de isopropanol. Al enfriar cristalizan 3,2 g de sal (+) alfa-fenil-etilamina del ácido (+)-2-[p-(1-pirril)-fenil]-butírico en agujas incoloras que tras recristalizar dos veces en etanol a 148-150° funden tras transformación previa $[\alpha]_D^{25} + 4,4^\circ$ (c = 1, metanol). Se suspenden 1,25 g de la sal así obtenida en 30 cc de agua, se adiciona 10 cc de ácido clorhídrico 2n y se sacude con éter hasta que la totalidad se encuentra en solución. La fase de éter se separa, se lava dos veces con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra hasta sequedad. El residuo recristaliza en 5 cc de tetracloruro de carbono, con lo que se obtiene el ácido (+)-2-[p-(1-pirril)-fenil]butírico de punto de fusión 130-132°, $(\alpha)_D^{25} + 39,9^\circ$ (c = 1 metanol).



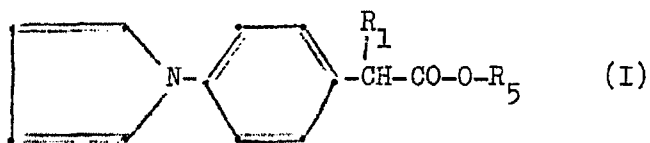
346582

N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicación, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 15 768/66 del 31 de Octubre 1966.

5. 1. Procedimiento para la preparación de ácidos fenilacéticos substituidos y sus ésteres, que corresponden a la fórmula general I,

10.



en la que

R_1 significa hidrógeno o un grupo alquílico, alquenílico o alquinílico inferior, y

R_5 significa, hidrógeno o un grupo alquílico inferior,

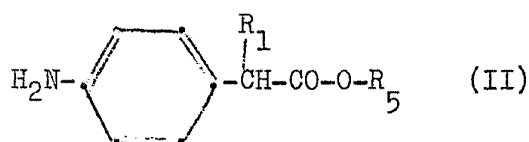
15.

así como de sales de los ácidos carboxílicos que caen bajo la fórmula general I con bases inorgánicas y orgánicas, caracterizado porque un compuesto de la fórmula



346582

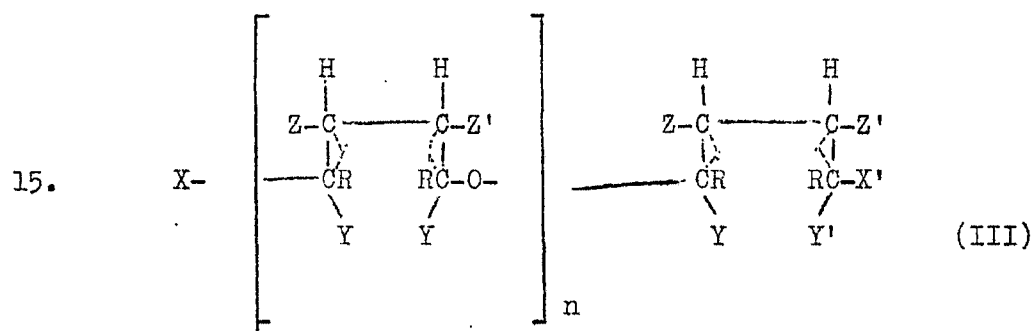
general



en la que

R_1 y R_5 tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

10. se hace reaccionar con un derivado funcional apto para reacción, abierto o cíclico del aldehído succínico que corresponde a la fórmula general III



20. en la que

X y X' significan, independientemente entre



346582

- sí, radicales de las fórmulas R_6-O- y $R_6-CO-O-$, en las cuales R_6 se halla para un radical hidrocarburo eventualmente sustituido con halógeno además átomos de cloro o de bromo, o X' junto con Y' asimismo el radical oxo = O,
5. Y e Y' significa, independientemente entre sí, radicales de las fórmulas precedentemente definidas R_6-O- o $R_6-CO-O-$ o ambas junto con el radical epoxi-O-, o cada uno con Z o bien Z' un enlace original que corresponde a líneas punteadas, y
10. Z y Z' significan átomos de hidrógeno, a no ser que tengan la significación precedente, y
15. n significa 0 ó un número enterero inferior, o con una mezcla de tales materias en caliente o en presencia o ausencia de un diluyente y/o agente de condensación y en caso deseado, un ácido carboxílico libre obtenido de la fórmula general I se transforma en una sal con una base inorgánica u orgánica.
- 20.

2. Procedimiento para la preparación de ácidos fenilacéticos sustituidos y sus ésteres.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 19 hojas foliadas

= 20 =

346582



y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 30 de Octubre de 1968

JAIME ISERN

p. p.

Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ