



346,583

Case E 4-2484⁺ A

346583

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 FENILAGE-
TICOS SUSTITUIDOS Y SUS ESTERES", a favor de la firma
suiza J.R. GEIGY, A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

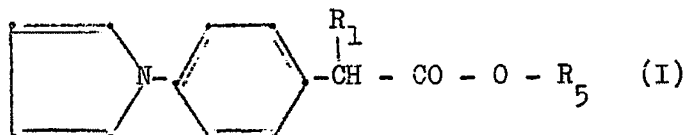
La presente invención se refiere a un procedi-
miento para la preparación de nuevos ácidos fenilacéticos
sustituidos y sus ésteres, y a sus sales con propiedades
valiosas farmacológicamente.

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

**POOR
QUALITY**



346583



5. en la que
- R_1 significa hidrógeno o un grupo alquílico, alquénilico o alquínilico inferior, y
- R_5 significa hidrógeno o grupos alquílicos inferiores,
10. así como sales de los ácidos carboxílicos que caen 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,
15. en especial actividad analgésica, antipirética y antiflogística 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
20. efectuarse oral, rectal o parentéricamente.



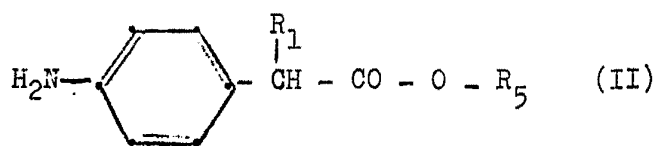
346583

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-

5. metílico, isobutílico, butílico secundario, n-pentílico, isopentílico, neopentílico, n-hexílico o isohexílico, como grupo alquénico inferior, por ejemplo el grupo alílico, 2-metilalílico o crotilico, y como grupo alquénico inferior, por ejemplo, el grupo 2-propilénico, 2-butilénico o 3-butilénico. Un grupo alquílico inferior R_5 , es por ejemplo, el grupo metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico, tercibutílico, m-pentílico, isopentílico o n-hexílico.

15. Para la preparación de los compuestos de la fórmula general I y de las sales de los ácidos carboxílicos que caen bajo esta fórmula general con bases inorgánicas y orgánicas se calienta una mezcla o una sal de un compuesto según la invención de la fórmula general II
- 20.



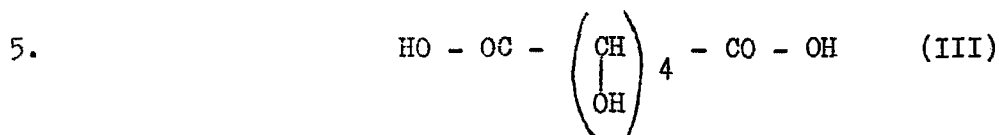


346583

en la que

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

y de un ácido de la fórmula III



10. en especial ácido málico o ácido sacárico, hasta desdoblamiento de la dosis en esencia 4 veces molar de agua y de la dosis doble molar de anhídrido carbónico y en caso deseado un ácido carboxílico libre, obtenido, que cae bajo la fórmula general I, se transforma en un sal con una base inorgánica u orgánica. La reacción según la invención se efectúa de preferencia a temperaturas entre 100 o 300° en ausencia o presencia de un disolvente orgánico inerte de punto o zona de ebullición suave o elevada, como por ejemplo xiloles, mezclas de xiloles o éter dimetílico de dietilenglicol. La reacción se efectua eventualmente para la droga total o una parte de la

15.



misma en dos fases, en las cuales se aísla mediante calentamiento como parte principal y subproducto un compuesto correspondiente p-(2-carboxi-1-pirrílico) y a continuación se descarboxila mediante otro calentamiento.

5. Las sales místicas o sacáricas de los compuestos de la fórmula general II se pueden también transformar mediante destilación, seca o bien sublimación en los compuestos correspondientes de la fórmula general I, para lo cual se reduce eventualmente la presión de forma que se ocasione una temperatura reaccional apropiada.

10. Diferentes compuestos de la fórmula general II, como el ácido (p-aminofenil)-acético y el ácido p-amino-hidratópico así como algunos ésteres alquílicos inferiores de ambos ácidos, el ácido 2-(p-aminofenil)-butírico y el ácido 2-(p-aminofenil)-valerianico, son conocidos. Otros compuestos de la fórmula general II son análogos a los compuestos conocidos o preparables según otros procedimientos en sí conocidos.

15. Los compuestos de la fórmula general I, en los que R_1 es un grupo alquílico, alquénico o alquílico inferior, se obtiene 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.



346583

- 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 general I, con bases orgánicas ópticamente activas, como
5. 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



346583

acciones analgésica y antiflogística más fuertes que el ácido (-)-2-[p-(1-pirrol)-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, morfina, 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 parentéticamente. Las dosis diarias se encuentra 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-



346583

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.



346583

EJEMPLO 1

- 3,58 g (0,02 moles) de ácido 2-(p-aminofenil)-butírico y 2,10 (0,01 moles) de ácido lítico se disuelven mediante ebullición en 50 cc de agua. La solución clara se concentra hasta sequedad y el residuo se sublima bajo alto vacío (0,4 torr) a 170-230°. El sublimado amarillo claro cristaliza en benceno, con lo que se obtiene ^{el ácido} 2-[p-(1-pirril)-fenil]-butírico, de punto de fusión 109-112°. Tras recristalización en éter el punto de fusión se halla en 112-113°.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 2

- 6,9 g de ácido 2-[p-(1-pirril)-fenil]-butírico se disuelven mediante calentamiento en 20 cc de benceno y se trata con una solución de 2,7 g de 2-dimetilaminoetanol en 2 cc de benceno. Al machacar se separa por cristalización la sal. Se filtra por succión, se lava con 5 cc de éter frío y se seca. Tras recristalizar 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 partir de 91°.
- 15.
- 20.



346583

EJEMPLO 3

6,0 g de 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.

5. El residuo cristalino recristaliza en dioxano-isopropanol 10:1. La sal potásica obtenida del ácido 2-[p-(1-pirril)-fenil]-butílico funde a 255°, descomposición a partir de 230°.

EJEMPLO 4

10. 5,7 g de ácido [p-(1-pirril)-fenil]-acético se suspenden en 40 cc de isopropanol. Mediante adición de 8 cc de 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°), mientras la turbulencia originada todavía se disuelve, se separa por cristalización la sal al enfriar. Tras secado a 200 torr durante 12 horas funde la sal trietilaamónica del ácido [p-(1-pirril)-fenil]-acético a 67-73°.
- 15.



346583

EJEMPLO 5

- 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 concentra en el baño maria, se adiciona 50 cc de acetona, se concentra de nuevo y se fija el residuo en 50 cc de acetona caliente. Al enfriar precipita 11 g de una mezcla, que consta preponderantemente de la sal de cinconidina del ácido (-)-2-[p-(1-pirril)-fenil]-butírico y algo de cinconidina en exceso. Se succiona y la sal de cinconidina recristaliza de nuevo en acetona. Para aislar el ácido libre se suspenden 2 g de la sal de cinconidina recristalizada de punto de fusión 140° en 50 cc de agua, se adiciona 15 cc de ácido clorhídrico 2n, se fija el ácido separado en éter, 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 concentra en vacío hasta sequedad. El residuo se suspen-



346583

- de en 50 cc de ácido clorhídrico 1n y se sacude con 50 cc de éter hasta que todo se halla en solución. La fase de éter se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo
5. (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 cristaliza 3,2 g de sal (+)-alfa-fenil-etilamina del ácido (+)-2-[p-(1-pirril)-fenil]-butí-
10. lico en agujas incoloras, que tras recristalización dos veces con 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
15. 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
20. (+)-2-[p-(1-pirril)-fenil]-butírico de punto de fusión 130-132°, $(\alpha)_D^{25} + 39,9^\circ$ (c = 1 metanol).

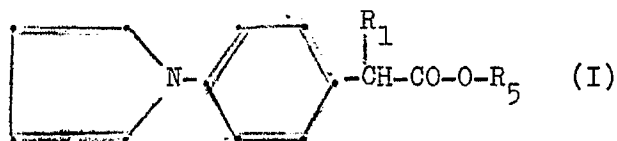


346583

N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 15 768/66 del 31.10.66.

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

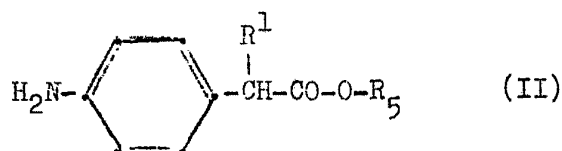


en la que

15. R_1 significa hidrógeno o un grupo alquílico, alquenílico o alquinílico inferior, y R_5 significa hidrógeno o grupos alquílicos inferiores,
20. así como de sales de los ácidos carboxílicos que caen bajo la fórmula general I con bases inorgánicas y orgánicas, caracterizado porque una mezcla o una sal de un compuesto de la fórmula general II



346583

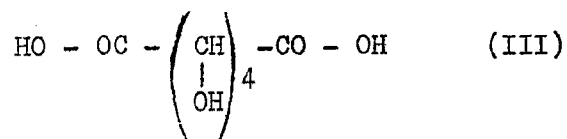


5. en la que

R_1 y R_2 tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

y un ácido de la fórmula III

10.



15.

en especial ácido múxico, ácido sacárico, se calientan hasta el desdoblamiento de esencialmente cuatro veces la dosis molar de agua y dos veces la dosis molar de anhídrido carbónico y en caso deseado un ácido carboxílico libre obtenido, que cae bajo la fórmula general I se transforma en una sal con una base inorgánica u orgánica.

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

= 15 =



346583

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 15 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 30 de Octubre de 1967

p.a.


P. P. JAIMÉ ISERN

Firmado: JOSE RODRIGUEZ