



356947

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

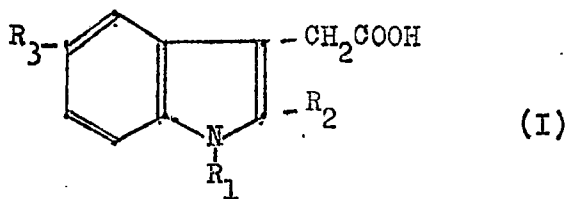
a favor de INSTITUTO DE INVESTIGACIONES TERAPEUTICAS, S.A.
entidad española, domiciliada en Barcelona, calle Santany,
20, por "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE COMPUESTOS DE DE-
RIVADOS BÁSICOS CON ÁCIDOS BENZOPIRRILACÉTICOS".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

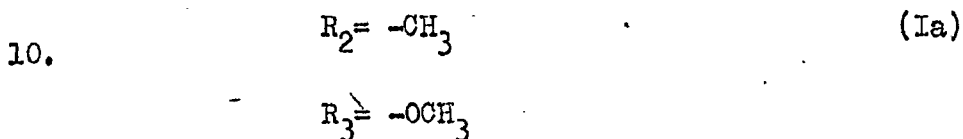
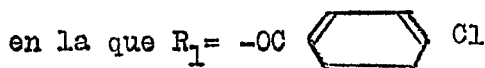
La presente invención se refiere a un procedimien-
to especialmente concebido para la obtención de compuestos
de derivados básicos con ácidos benzopirrilacéticos.

Es ya conocida la actividad fisiológica de varios
5. derivados de los ácidos benzopirrilacéticos. Concretamente se
dispone de un grupo, con substituyentes en las posiciones
1, 2 y 5, que les hacen especialmente activos en la terapéu-
tica de la inflamación. Estos derivados, que responden a la
fórmula general:



poseen asimismo una componente analgésica, aunque mucho más débil que la correspondiente antiinflamatoria.

Asimismo se ha podido comprobar que de entre los compuestos que están en el grupo citado, destaca por su actividad el que posee los sustituyentes p-clorobenzoil, metil y metoxi en las posiciones 1, 2 y 5, respectivamente, de la fórmula I



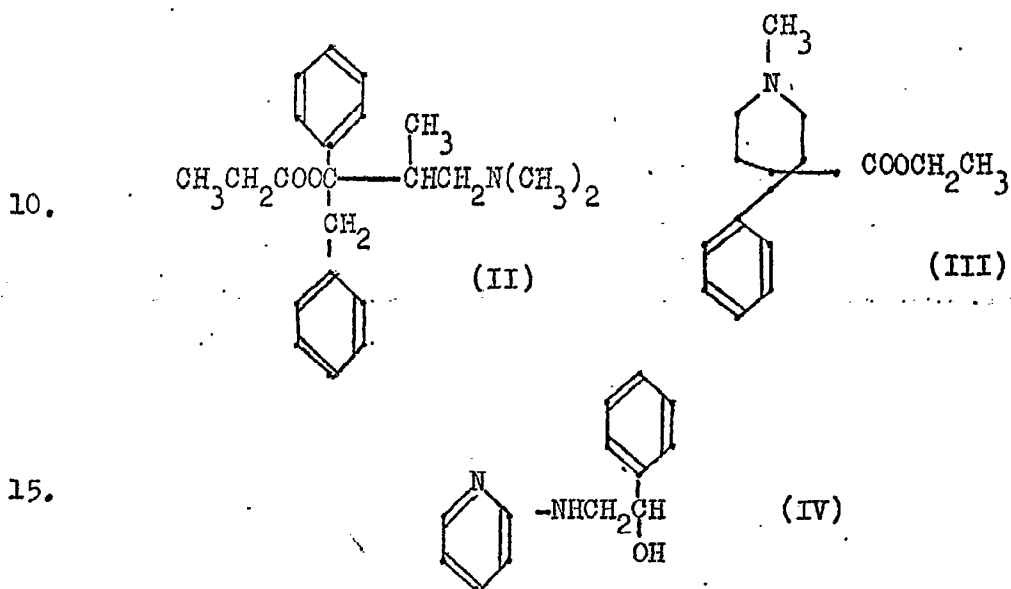
15. Las propiedades antiinflamatorias del compuesto son acusadas, pero en cambio su actividad analgésica no es de la misma magnitud.

20. Por ello, con objeto de aumentar la actividad de la componente analgésica, se han preparado una serie de compuestos, formados por una parte por un derivado benzopirri-lacético, escogido dentro del grupo mencionado y una serie de productos básicos escogidos dentro de un grupo terapéutico de probada y clara actividad antiálgica.

De acuerdo con estas experiencias, se ha comprobado que han resultado especialmente activos los productos forma-



5. dos al hacer reaccionar, en medios disolventes adecuados, el producto Ia con derivados tales como: propionato de d-alfa-4-dimetilamino-3-metil-1,2-difenil-2-butanol (II), hexahidro-1-metil-4-fetil-4-azepincarboxilato de etilo (III) y 2-(beta-hidroxifenetilamino)piridina (IV).



20. Concretando el procedimiento de llevar a cabo la preparación de los mencionados compuestos, se ha observado que al poner en contacto en un medio disolvente, ya sea acuoso u orgánico, cantidades equimoleculares del compuesto Ia y II, III ó IV, se obtienen unos compuestos que presentan unas propiedades químicas características y definidas, mientras que las terapéuticas vienen modificadas en un sentido de mayor actividad antiálgica.

25.

De acuerdo con lo expuesto, se ponen en contacto un centimol de ácido l-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-benzopirrilacético con un centimol de D-alfa-propionato de 4-dime-



tilamino-3-metil-1,2-difenil-2-butanol, en medio orgánico, por ejemplo alcohol metílico o también el clorhidrato del segundo con la sal sódica del primero en medio acuoso, se obtiene un producto que responde a las propiedades mencionadas en el párrafo anterior.

5.

Análogamente se obtiene un producto de características y propiedades similares, cuando en las mismas condiciones se ponen en contacto un centimol del mencionado ácido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-benzopirrilacético con un centimol de hexa-hidro-1-metil-4-fenil-4-azepincarboxilato de metilo, ya en medio orgánico, por ejemplo etil ó metil alcohol o en medio acuoso, si se utilizan respectivamente la sal sódica del ácido y el clorhidrato de la base.

10.

15.

Finalmente, cuando se ponen en contacto cantidades equimoleculares del ácido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-benzopirrilacético con 2-(beta-hidroxifenetilamino)piridina, ya sea en un medio orgánico, utilizando directamente los compuestos, o en medio acuoso, cuando se parte de la sal alcalina del ácido y del clorhidrato de la base respectiva, se obtiene un producto de propiedades químicas definidas y que, como los anteriores, responde a las actividades terapéuticas y de toxicidad anteriormente mencionadas.

20.

25.

El producto obtenido se recristaliza de etanol o metanol, resultando un sólido cristalino, con punto de fusión 130-2° C. Es soluble moderadamente en frío en disolventes orgánicos corrientes, tales como alcoholes de bajo punto de ebullición, bastante soluble en caliente e insoluble en agua.

Para una mejor comprensión del alcance de la presen



te invención, se describen a continuación unos cuantos ejemplos ilustrativos de la misma, sin carácter limitativo alguno:

E J E M P L O 1º

5. Se disuelven 6,811 g de D-alfa-propionato de 4-dimetilamino-3-metil-1,2-difenil-2-butanol en 20 cm³ de metanol y se añaden sobre una solución caliente de 7,61 g de ácido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-benzopirrilacético en 30 cm³ de metanol. Se refluje dos horas y se enfría. Se filtra el precipitado gomoso formado y se concentra a sequedad.
10. El residuo se une con el primero y se abandona en el refrigerador. La masa vítrea se pulveriza P.f. 48-50° C.

E J E M P L O 2º

15. Se añaden 3,5 g de ácido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-benzopirrilacético en 25 cm³ de agua lavada con N₂ sobre una solución de CO₃Na₂ 1N, agitando hasta disolución total. Una vez disuelto todo el producto, se añaden lentamente una solución de clorhidrato de 3,7 g de D-alfa-propionato de 4-dimetilamino-3-metil-1,2-difenil-2-butanol en 10
20. cm³ de agua. Se separan unas gomas, se decanta el agua y se abandonan, después de lavarlas con agua, en el refrigerador. Se forma una masa vítrea que se pulveriza.

E J E M P L O 3º

25. Se parte de 3,57 g de ácido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-benzopirrilacético y se disuelven en caliente en 30 cm³ de etanol. Se le añaden 2,61 g de hexahidro-1-metil-4-fenil-4-azepincarboxilato de etilo, disueltos en 10 cm³ de etanol. Se refluje una hora. Se concentra a sequedad,



dando un producto que adquiere una forma vítrea en frío y que se puede pulverizar, dando un sólido amarillento.

E J E M P L O 4º

5. Un centimol de sal sódica del ácido -l-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-benzopirrilacético se disuelve en 5 veces el peso de agua y se le añade un centimol de clorhidrato de hexahidro-1-metil-4-fenil-4-azepincarboxilato de etilo en tres veces su peso de agua. Se forma una masa resinosa que se decanta del agua y se lava. Abandonada en el refrigerador llega a formar una masa vítrea que se puede pulverizar y que tiene aspecto vítreo y color amarillo.
- 10.

E J E M P L O 5º

15. Se disuelven en metanol 2,14 g de 2-(beta-hidroxi-fenetilamino)piridina y 3,57 g de ácido -l-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-benzopirrilacético. Se añade la primera solución sobre la segunda, previamente calentada y se abandona la mezcla a un reflujo de una hora. Se deja enfriar y se filtra el precipitado formado, obteniendo un producto cristalino que se recristaliza en metanol o etanol. Tiene punto de fusión 130-2º C, es soluble moderadamente en disolventes orgánicos e insoluble en agua.
- 20.

E J E M P L O 6º

25. Se prepara una solución en agua de un decimol de sal sódica del ácido l-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-benzopirrilacético y se añade lentamente y con agitación sobre una solución también en agua de un decimol de clorhidrato de 2-(beta-hidroxi-fenetilamino)piridina. El precipitado formado se separa del disolvente y se lava. Se recristaliza el pro-



ducto con metanol y alcohol etílico, obteniendo un producto cristalino de punto de fusión 130-2° C.

5. Se comprende que serán independientes del objeto de la invención las fases de proceso, aparatos utilizados para llevarlo a la práctica, aplicación ulterior de los productos obtenidos y, en general, todos cuantos detalles accesorios puedan presentarse, siempre que no aparten al conjunto de su esencialidad.

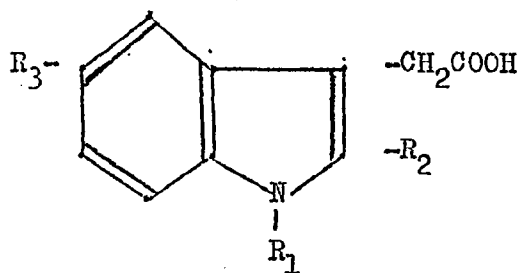
- . -

N O T A

10. Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

1. Procedimiento de preparación de compuestos de derivados básicos con ácidos benzopirrilacéticos, substituidos en las posiciones 1, 2 y 5, que responden a la fórmula general:

15.



20.

en la que $R_1 = -OC_6H_5.Cl$, $R_2 = -CH_3$ y $R_3 = -OCH_3$, que consiste esencialmente en hacer reaccionar el ácido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-benzopirrilacético, con compuestos bá-



sicos tales como el D-alfa-propionato de 4-dimetilamino-3-metil-1,2-difenil-2-butanol, el hexahidro-1-metil-4-fenil-4-azepincarboxilato de etilo o la 2-(beta-hidroxi-fenitilamino)piridina, llevándose a cabo dicha reacción en medio orgánico y utilizando cantidades estequiométricas de los productos.

2. Procedimiento de preparación de compuestos de derivados básicos con ácidos benzopirrilacéticos, según la reivindicación anterior, caracterizado por el hecho de utilizar una sal alcalina del ácido l-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-benzopirrilacético, la cual se hace reaccionar, asimismo en cantidades estequiométricas, con los clorhidratos de los compuestos básicos citados, llevándose a cabo la reacción en este caso en medio acuoso.

3. Procedimiento de preparación de compuestos de derivados básicos con ácidos benzopirrilacéticos.

La presente memoria consta de ocho hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 29 de julio de 1.968

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES TERAPEUTICAS, S.A.

p.a.

A large, handwritten signature in black ink, written over the typed name of the institute. The signature is stylized and somewhat illegible. Below the signature is a long, horizontal scribble.