



E 4-2666⁺

356959

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

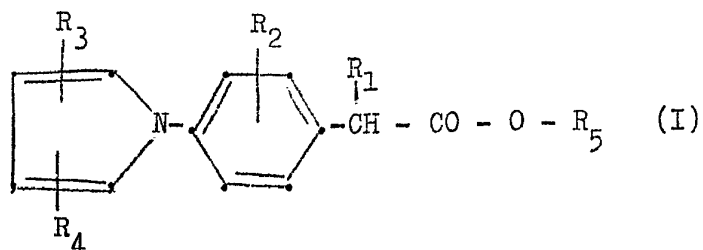
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE NUEVOS ACIDOS FENILACETICOS SUBSTITUIDOS Y DE SUS ESTERES", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA (Suiza)

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos ácidos fenilacéticos substituidos y de sus ésteres y sus sales con propiedades valiosas farmacológicamente.

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



10.



en la que

R_1 significa hidrógeno o un grupo alquílico, alquénico o alquinílico inferior,

5. R_2 significa hidrógeno, un grupo alquílico o alcoxi inferior o un átomo de halógeno y

R_3 , R_4 y R_5 significan, independientemente entre sí; hidrógeno o grupos alquílicos inferiores,

así como las sales de los ácidos carboxílicos que caen bajo la fórmula general I con bases inorgánicas y orgánicas
10. 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 con índice terapéutico favorable. Estas propiedades los
15. caracterizan como materias activas para aliviar y eliminar dolores de orígenes diferentes y para el tratamiento de procesos de enfermedades reumáticas y de otras enfermedades inflamatorias. La administración puede efectuarse oral, rectal o parentéricamente.

20. En los compuestos de la fórmula general I y en las materias de partida correspondientes citadas más abajo, R_1 es como grupo alquílico inferior, por ejemplo el grupo metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico, butílico secundario, n-pentílico, isopentílico
25. neopentílico, n-hexílico o isohexílico, como grupo alque-

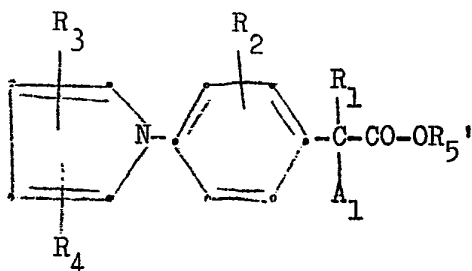


- nílico inferior, por ejemplo, el grupo alílico, 2-metilalílico o propílico, y como grupo alquenílico inferior, por ejemplo el grupo 2-propinílico, 2-butinílico o 3-butinílico. R_2 es como grupo alquílico inferior, por ejemplo el grupo metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butinílico, isobutinílico o tercibutinílico y como átomo de halógeno, por ejemplo cloro, bromo o fluor.
- Los grupos alquílicos inferiores R_3 y R_4 son por ejemplo, grupos metílicos, etílicos, n-propílicos o isopropílicos.
10. Un grupo alquílico inferior R_5 es por ejemplo el grupo metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butinílico, isobutinílico, tercibutinílico, n-pentílico, isopentílico o n-hexílico.

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



5.



(II)

en la que

R_5' tiene la significación indicada bajo la fórmula I para R_5 con exclusión de hidrógeno,

A_1 significa un grupo alcoxi carbonílico inferior, un grupo alcoxalílico inferior (-CO-CO-O-alquilo), el grupo ciano o el grupo acético, y

R_1, R_2, R_3 y R_4 tienen la significación indicada bajo la fórmula I

15. con un hidróxido alcalino en medio orgánico, orgánico-acuoso o acuoso o, en caso de que A_1 no sea un grupo ciano, también con un alcanolato alcalino en medio exento de agua, eventualmente se libera el ácido de la sal alcalina obtenida primeramente en la utilización de un



hidróxido alcalino y en caso deseado se transforma un ácido carboxílico libre obtenido en una sal con una base inorgánica u orgánica.

- Las reacciones con hidróxidos alcalinos,
5. en especial hidróxido sódico e hidróxido potásico, se realizan de preferencia en caliente. Como medio reaccional se utiliza por ejemplo un alcohol inferior, como metanol, etanol, isopropanol n-butanol, además de alcandiol o uno de sus ésteres monoalquílicos, por ejemplo etilenglicol, 2-metoxietanol o 2-etoxietanol, en donde se adiciona a los disolventes citados eventualmente agua en proporción de volumen de aproximadamente 10:1 a 1:2. Además se puede utilizar como medio reaccional asimismo agua o por ejemplo una mezcla de agua con disolventes acuosolubles, etéreos, como dioxano o tetra-
10. hidrofúrano.
- 15.

- En las reacciones de ésteres dialquílicos de ácido malónico, ésteres alquílicos de ácido acetoacético o de ésteres alquílicos de ácido alcoxilalquilacético que caen bajo la fórmula general VII con alcanolatos alcalinos están
20. presentes de preferencia los mismos alcoholes inferiores, por ejemplo metanol, etanol, n-butanol, como componentes del éster de partida y del alcanolato como también como medio reaccional. Sin embargo, también puede realizarse una transesterificación mediante utilización de un alcohol de
25. punto de ebullición relativamente elevado en calidad de medio



- reaccional, que no es idéntico con el alcohol inferior presente como componente de éster y destilar una parte de ello simultáneamente con la reacción según la definición o se verifica una transesterificación parcial, en caso de que el
5. éster de la fórmula general I que se usa como producto reaccional no se utilice directamente en calidad de materia activa, sino que deba hidrolizarse para formar el ácido correspondiente. Además como medio reaccional puede utilizarse en lugar de un alcohol inferior, por ejemplo asimismo un disolvente orgánico inerte, como por ejemplo benceno o tolueno
10. La reacción según la definición se realiza a temperatura ambiente o a temperatura elevada, por ejemplo a temperatura de ebullición del medio reaccional utilizado.

- Las materias de partida de la fórmula general II
15. se preparan por ejemplo partiendo de ésteres alquílicos de ácido [p-(1-pirril)-fenil]-acético inferiores, que están substituidos eventualmente correspondiendo a la definición para R_2 , R_3 y R_4 y [p-(1-pirril)-fenil]-acetonitrilos substituidos correspondientes, que por su parte son obtenibles a partir
20. de (p-aminofenil)-acetonitrilos correspondientes. Los ésteres alquílicos o bien nitrilos citados se condensan con carbonatos dialquílicos inferiores, ésteres dialquílicos de ácido oxálico inferiores o ésteres alquílicos de ácido acético con ayuda de agentes de condensación básicos como por ejemplo alcanolatos
25. alcalinometálicos o hidruros alcalinometálicos, con lo que se



obtiene compuestos de la fórmula general II con un átomo de hidrógeno como radical R_1 . Los compuestos de metal alcalino de estos productos intermedios se hacen reaccionar con ésteres aptos para reacción de compuestos hidroxilo de la fórmula general III,



en la que

- R_1' tiene la significación indicada bajo la fórmula I para R_1 con exclusión de hidrógeno,
10. para formar compuestos de la fórmula general II con un radical R_1 diferente de hidrógeno. La sucesión de las diferentes operaciones que conducen a continuación a compuestos de la fórmula general II puede variar en formas diferentes, por ejemplo se puede partir de ésteres dialquílicos de ácido p-nitrofenil-malónico o de ésteres alquílicos de ácido p-nitrofenil-cianoacético,
 15. éstos se reducen primero para formar los compuestos p-aminofenílicos correspondientes y por último se efectúa el cierre del anillo para formar los compuestos p-(1-pirril)-fenílicos correspondientes. Además los ésteres alquílicos de ácido cianoacético substituidos correspondientes se pueden transformar en etapas reaccionales diferentes en forma de por sí conocida,
 20. por ejemplo mediante reacción con ácido clorhídrico y



- un alcohol inferior, conteniendo agua, en los ésteres dialquílicos de ácido malónico substituidos correspondientes. Los ésteres alquílicos de ácido p-nitrofenilmalónico, de ácido p-nitrofenilacetoacético o de ácido (p-nitrofenil)-cianoacético
5. son preparables no solo a partir de ésteres alquílicos de ácido (p-nitrofenil)-acético o de (p-nitrofenil)-acetonitrilos correspondientes, es decir no sólo de los compuestos de los cuales eran accesibles en forma breve las materias finales de la fórmula general I con un átomo de hidrógeno como R_1 , sino
10. que también mediante condensación de p-nitroclorobencenos eventualmente substituidos según R_2 con ésteres alquílicos de ácido malónico, de ácido acetoacético o de ácido cianoacético, con lo que la transformación subsiguiente de compuestos de la fórmula II en los de la fórmula general I es asimismo
15. de significación práctica, cuando en los compuestos citados R_1 es hidrógeno.

- Los compuestos de la fórmula general I, en la que R_1 es un grupo alquílico, alquenílico o alquinílico inferior, se obtienen en el procedimiento según la invención como
20. racematos de las formas ópticamente activas (+) y (-), a menos que no se utilicen materias de partida ópticamente activas en el procedimiento apropiado para esto. Los racematos se desdoblan en forma de por sí 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 por ejemplo (+)- y (-)-alfa-fenil-etilamina [(+)- y (-)-alfa-metil-bencilamina], cinconidina, cinconina o brucina,
5. en disolventes orgánicos o en agua para formar pares de sales diastereómeras, de las cuales se separa la difícilmente soluble, eventualmente tras concentrado y/o refrigeración. Como disolventes orgánicos se eligen aquellos, en los cuales constan entre las dos sales enantiómeras de diferencia de solubilidad lo más grande posible, de forma que se alcance una separación lo más amplia posible y eventualmente asimismo la dosis de la base utilizada, ópticamente activa puede alcanzar hasta una mitad del equivalente molar. Por ejemplo se realiza
10. la formación de sal en un alcohol inferior, como etanol o isopropanol, en acetona o dioxano o en mezclas de éstos u otros disolventes. Las formas ópticamente activas pueden mostrar en sus propiedades farmacológicas diferencias considerables. Por ejemplo el ácido (+)-2-[p-(1-pirril)-fenil]-butírico muestra acciones analgésica y antiflogística más fuertes que
15. el ácido (-)-2-[p-(1-pirril)-fenil]-butírico.
- m20.

Como sales eventualmente preparables de los ácidos carboxílicos que caen bajo la fórmula general I se citan por ejemplo las sales sódica, potásica, lítica, magnésica, cálcica y amónica, así como sales con etilamina,

25. trietilamina, 2-amino-etanol, 2,2'-imino-dietanol, 2-dimetil-



amino-etanol, 2-dietilamino-etanol, etilendiamina, bencilamina, procaina, pirrolidina, piperidina, morfolina, 1-etil-piperidina o 2-piperidino-etanol o con intercambiadores de iones básicos.

5. Los nuevos compuestos de la fórmula general I, así como las sales de los ácidos carboxílicos libres que caen bajo esta fórmula se administran como se cita más adelante, peroral, rectal o parentéricamente. Las dosis diarias se encuentran entre 50 y 3000 mg para pacientes adultos,
10. Formas unitarias de dosis apropiadas, como grageas, tabletas, supositorios o ampollas, contienen como materia activa, de preferencia de 10 a 500 mg de un compuesto de la fórmula general I o de una sal de un ácido libre que cae bajo esta fórmula con una base orgánica o inorgánica tolerable farmacéuticamente. De los compuestos de la fórmula general I, en los que R_1 es diferente de hidrógeno, y de las sales correspondientes pueden utilizarse no sólo los racematos sino también un enantiómero ópticamente activo, como materia de partida.
15. En formas unitarias de dosis para la utilización peroral se encuentra el contenido de materia activa de preferencia entre el 10% y el 90%. Para la preparación de tales formas unitarias de dosis se combina la materia activa, por ejemplo, con vehículos sólidos, en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita, mannita; almidones, como almidón de patata
- 20.
- 25.



- ta, almidón de maiz o amilopectina, además polvo de laminaria o polvo de pulpa cítrica; derivados de celulosa o gelatina, eventualmente bajo adición de deslizantes, como estearato magnésico o cálcico o polietilenglicoles, para formar tabletas o núcleos de gragea. Estos últimos se recubren por ejemplo con soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener, por ejemplo, todavía goma arábiga, talco y/o dióxido de titanio, o con una laca disuelta en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos fácilmente volatilizables. A estos recubrimientos se puede adicionar colorantes, por ejemplo para determinar dosis diferentes de materia activa. Como otras formas unitarias de dosis orales son apropiadas las cápsulas de gelatina, así como cápsulas blandas, cerradas, de gelatina y un ablandador, como glicerina. Las primeras contienen la materia activa de preferencia como granulado en mezcla con deslizantes, como talco o estearato magnésico, y eventualmente estabilizadores, como metabisulfito sódico ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) o ácido ascórbico. En cápsulas blandas, la materia activa se disuelve o suspende de preferencia en líquidos apropiados, como polietilenglicoles líquidos, en donde pueden adicionarse asimismo estabilizadores.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

Como formas unitarias de dosis para la administración rectal pueden entrar en consideración por ejemplo supositorios, que constan de una combinación de una materia activa con una masa de base para supositorios a partir de triglicéridos natu-

25.



- rales o sintéticos (por ejemplo manteca de cacao), polietilenglicoles o alcoholes grasos superiores apropiados, y las cápsulas rectales de gelatina, que contienen una combinación de la materia activa con polietilenglicoles. Las soluciones
5. de ampollas para la administración parentérica, en particular intramuscular o intravenosa contienen, por ejemplo, un compuesto de la fórmula general I en una concentración de preferencia de 0,5 a 5% como dispersión ya acuosa con ayuda de disolventes y/o emulgentes usuales así como de estabilizadores, o una
10. solución acuosa de una sal acuosoluble tolerablemente farmacéuticamente de un ácido libre que cae bajo la fórmula general I.

- Como otras formas de aplicación parentérica pueden entrar en consideración por ejemplo con los agentes auxiliares usuales, lociones, tinturas y pomadas elaboradas para la aplicación percutánea.
- 15.

Las recetas siguientes aclaran en detalle la preparación de tabletas y grageas:

- a) 1000 gramos de materia activa, por ejemplo ácido
20. 2- [p-(1-pirril)-fenil]-butírico se mezclan con 550 gramos de lactosa y 292 gramos de almidón de patata, la mezcla se humedece con una solución alcohólica de 8 gramos de gelatina y se granula por un tamiz. Tras el secado se mezcla 60 gramos de almidón de patata, 60 gramos de talco y
25. 10 gramos de estearato magnésico y 20 gramos de anhídrido



- silícico altamente disperso y la mezcla se prensa para formar 10000 tabletas de 200 mg de peso cada una y 100 mg de contenido de materia activa, que eventualmente pueden estar provistas con ranuras de partición para afinar la dosificación.
5. ción.
- b) 200 gramos de materia activa, por ejemplo ácido 2-[p-(1-pirril)-fenil]-butírico, se mezclan bien con 16 gramos de almidón de maíz y 6 gramos de anhídrido silícico altamente disperso. La mezcla se humedece con una solución
10. de 2 gramos de ácido esteárico, 6 gramos de etilcelulosa y 6 gramos de estearina en aproximadamente 70 cc de alcohol isopropílico y se granula por un tamiz III (Ph. Helv. V). El granulado se seca aproximadamente durante 14 horas y luego se bate por un tamiz III-IIIa. A continuación se mezcla con
15. 16 gramos de almidón de maíz, 16 gramos de talco y 2 gramos de estearato magnésico y se prensa para formar 1000 núcleos de grageas. Estos se recubren con un jarabe concentrado de 2 gramos de laca, 7,5 gramos de goma arábica, 0,15 gramos de colorante, 2 gramos de anhídrido silícico altamente disperso,
20. 25 gramos de talco y 53,35 gramos de azúcar, y se seca. Las grageas obtenidas pesan 360 mg cada una y contienen 200 mg de materia activa cada una.
- c) 50,0 gramos de ácido 2-[p-(1-pirril)-fenil]-propiónico se disuelven en una mezcla de 232 cc de lejía de sosa 1n
25. y 500 cc de agua hervida, exenta de pirógenos y la solución



se completa con agua hasta 2.000 cc. La solución se filtra, se llenan 1.000 ampollas de 2 cc y se esterilizan. Una ampolla de 2 cc contiene 50 mg de ácido 2-[p-(1-pirril)-fenil]-propiónico como materia activa en forma de la sal sódica.

5. d) 50 gramos de ácido 2-[p-(1-pirril)-fenil]-butírico y 1950 gramos de masa base para supositorios finamente triturada (por ejemplo manteca de cacao) se mezclan a fondo y luego se funden. A partir de la masa fundida mantenida homogénea mediante agitación se cuelean 1.000 supositorios de 2,0 gramos.
10. Contienen 50 mg de materia activa cada uno.
- e) 60,0 gramos de monoestearato de polioxietilensorbitan, 30,0 gramos de monoestearato de sorbitán, 150,0 gramos de aceite de parafina y 120,0 gramos de alcohol estearílico se funden conjuntamente, se adicionan 50,0 gramos de ácido [p-(1-pirril)-fenil]-acético (finamente pulverizado) y se emulsiona con 590 cc de agua precalentada a 40°. La emulsión se agita para enfriar a temperatura ambiente y se llenan tubos.

- Los ejemplos siguientes aclaran en detalle la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I, sin embargo no limitan en ninguna forma el ámbito de la invención. Las temperaturas se indican en grados Celsius.
- 20.



EJEMPLO 1.

5. 1,9 gramos de éster dietílico del ácido metil-[p-(1-pirril)-fenil]-malónico, 1,4 gramos de hidróxido potásico, 5 cc de agua y 15 cc de n-butanol se calientan hasta ebullición durante 3 horas y bajo agitación. El disolvente se evapora a unos 12 Torr y el residuo de la evaporación se disuelve en 30 cc de agua. La solución acuosa se sacude con 15 cc de éter y tras filtración se lleva a un pH de 1-2 con ácido clorhídrico 2n. El precipitado fino, incoloro se 10. filtra por succión y se lava con agua. El ácido 2-[p-(1-pirril)-fenil]-propiónico así obtenido como cristales incoloros funde a 168-169°.

15. Análogamente se obtienen el ácido 2-[3-cloro-4-(1-pirril)-fenil]-propiónico, punto de fusión 78-79°, el ácido 2-[p-(1-pirril)-fenil]-4-pentínico, punto de fusión 122-123°, y el ácido 2-[p-(1-pirril)-fenil]-butírico, punto de fusión 112-113°.

20. Los ésteres dietílicos de ácido malónico bisubstituidos, necesarios como materias de partida se preparan como sigue:

a) Una mezcla de 80 gramos de éster etílico del ácido [p-(1-pirril)-fenil]-acético y 280 cc de carbonato dietílico se calienta a 80°. A 75-80° se adiciona a gotas rápidamente



= 16 =

- y bajo agitación una solución de 10,0 gramos de sodio en 450 cc de etanol absoluto. El etanol se destila luego de la mezcla reaccional. Mediante elevación paulatina de la temperatura de baño a 230° se destila hasta que la temperatura del vapor alcanza 120°. Entonces se adicionan todavía 200 cc de carbonato dietílico y se destila hasta que la temperatura del vapor alcanza 123°. El contenido del matraz se enfría en hielo y se neutraliza con una mezcla de 30 cc de ácido acético glacial y 800 cc de agua helada. La mezcla se extrae dos veces con 400 cc de éter cada vez, la solución de éter se lava con solución de bicarbonato potásico al 5%, se seca sobre sulfato sódico y se concentra, después de lo cual se separa por cristalización el éster dietílico del ácido [p-(1-pirril)-fenil]-malónico. Se filtra por succión y se lava con 50 cc de una mezcla de éter de petróleo-benceno (2:1) y se seca en vacío. Se obtiene el éster deseado como cristales de color beige claro de punto de fusión 76-81°. Al recrystalizar en metanol asciende el punto de fusión a 80-83°.
20. b₁) 2,0 gramos de sodio se disuelven en 80 cc de etanol absoluto. La solución se calienta a 50° y se trata con una solución calentada a unos 50° de 24,0 gramos de éster dietílico del ácido [p-(1-pirril)-fenil]-malónico en 60 cc de etanol absoluto. La mezcla se agita durante media hora a 40-50° y luego se adiciona a gotas rápidamente 16,0 gramos de yoduro metílico. Seguidamente la mezcla reaccional se



= 17 =

- hierve a reflujo y bajo agitación durante 4 horas y luego se trata una vez más con 16,0 gramos de yoduro metílico. Tras otra ebullición bajo reflujo durante 2 horas, la mezcla reaccional se concentra bajo presión reducida, se fija en
5. 300 cc de éter y se lava con 40 cc de solución de bisulfito sódico al 10% y 40 cc de agua. La solución de éter se seca sobre sulfato sódico y se concentra, con lo cual permanece un aceite amarillo. Este se hierve a reflujo durante 2 horas
10. con 6,8 gramos de hidróxido potásico, disuelto en 100 cc de agua, con lo cual se hidroliza el éster dietílico del ácido malónico monosustituido (materia de partida), mientras que el producto reaccional deseado permanece invariado. Tras refrigeración se extrae la solución 2 veces con 200 cc de éter cada vez. La solución etérica se lava hasta neutralidad con agua y se concentra. El aceite que permanece cristaliza espontáneamente. Mediante recristalización en benceno-éter de petróleo se obtiene el éster dietílico del ácido metil-[p-(1-pirril)-fenil]-malónico como cristales incoloros de punto de fusión 57-58°.
- 15.
20. b₂) En forma análoga se prepara bajo utilización de 2 veces 17,6 gramos de yoduro etílico del éster dietílico del ácido etil-[p-(1-pirril)-fenil]-malónico, cada vez. El producto bruto oleoso se purifica mediante destilación, Punto de ebullición 215°/0,05 Torr, n_D^{23} 1,5415.



= 18 =

- b₃) En forma análoga se prepara a partir de 12,5 gramos de éster dietílico del ácido [p-(1-pirril)-fenil]-malónico y 1,0 gramos de sodio en 100 cc de etanol absoluto con 12,0 gramos de bromuro propargílico del éster dietílico del ácido propargil-[p-(1-pirril)-fenil]-malónico, que
5. destila en el tubo de bolas a 0,1 Torr y 150-160°.

EJEMPLO 2.

- ácido (-)- y (+)-2-[p-(1-pirril)-fenil]-butírico.
10. 4,95 gramos de ácido 2-[p-(1-pirril)-fenil]-butírico racémico se disuelven en 30 cc de acetona y se trata con una solución de 8 gramos de cinconidina en 25 cc de metanol. La mezcla de metanol-acetona se evapora en baño maría, se adiciona 50 cc de acetona, se evapora una vez
15. más y el residuo se fija en 50 cc de acetona caliente. Al enfriar precipitan 11 gramos de una mezcla, que consta preponderantemente de la sal de cinconidina del ácido (-)-2-[p-(1-pirril)-fenil]-butírico y un poco de cinconidina en exceso. Se succiona y la sal de cinconidina recristaliza
20. una vez más en acetona. Para aislar el ácido libre se suspende 2 gramos de la sal de cinconidina recristalizada de punto de fusión 140° en 50 cc de agua, se adiciona 15 cc de ácido clorhídrico 2n, el ácido precipitado se fija en éter, la solución etérica se lava dos veces con agua, se
25. seca sobre sulfato magnésico y se concentra. El residuo re-



cristaliza en tetracloruro de carbono, con lo cual se obtiene ácido (-)-2-[p-(1-pirril)-fenil]-butírico punto de fusión 130-132°, $[\alpha]_D^{25} - 39,9^\circ$.

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



= 20 =

EJEMPLO 3.

1,65 gramos de éster etílico del ácido metil-[p-(1-pirril)-fenil]-cianoacético, 3,5 gramos de hidróxido potásico y 50 cc de agua se hierven durante 18 horas a reflujo y bajo agitación. La solución originada se extrae luego con 20 cc de éter y la fase acuosa se acidula a un pH de 1-2 con ácido clorhídrico concentrado. Los cristales precipitados se filtran por succión, se lavan con 10 cc de agua y se seca en armario de secador al vacío a 70° y 100 Torr durante 12 horas. Se obtiene, 1,20 gramos del ácido 2-[p-(1-pirril)-fenil]-propiónico de punto de fusión 154-167°. Mediante recristalización en tetracloruro de carbono asciende el punto de fusión a 168-169°.

El éster etílico del ácido metil-[p-(1-pirril)-fenil]-cianoacético necesario como material de partida se prepara como sigue:

a) 10,8 gramos de [p-(1-pirril)-fenil]-acetonitrilo se disuelven en 60 cc de tolueno y 100 cc de carbonato dietílico y se calienta a 60-70°. A esta temperatura se introduce agitando y en forma de porciones 3,2 gramos de dispersión de hidruro sódico al 50% en aceite mineral. El disolvente se destila luego gradualmente a una temperatura de 130° ascendiendo a 160°. Cuando a esta temperatura ya no pasa más destilado, se adiciona de nuevo 100 cc de carbonato dietílico y se destila en el transcurso de 1 hora. Cuando no se destila



= 21 =

- más carbonato dietílico, se enfría la mezcla reaccional, se trata con 200 cc de éter y con una mezcla de 6 cc de ácido acético glacial y 20 cc de agua helada. La solución de éter se separa, se lava con 30 cc de solución saturada de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra. A partir del residuo de la concentración se destila todavía carbonato dietílico existente en vacío de trompa de agua a 100-120°. El residuo de la destilación se destila en el tubo de bolas a 160-180° de temperatura de baño y 0,01 Torr. Se obtiene 15,1 gramos de un destilado conteniendo aceite de parafina, que cristaliza en isopropanol-éter de petróleo. Así se obtienen 12,6 gramos de éster etílico del ácido [p-(1-pirril)-fenil]-cianoacético de punto de fusión 63-74°. El compuesto puro en el análisis funde a 73-75° (en isopropanol).
- 5.
- 10.
- 15.
- b) 5,1 gramos de éster etílico del ácido [p-(1-pirril)-fenil]-cianoacético se disuelven en 50 cc de dimetilformamida y se trata en forma de porciones y bajo agitación con 1,05 gramos de dispersión de hidruro sódico (50% en aceite mineral). La mezcla se agita a 30-40° durante 15 minutos. Tras el enfriado a 20° se adicionan 3 cc de yoduro metílico y tras 30 minutos otros 2 cc. La mezcla reaccional se agita durante la noche a temperatura ambiente, luego se concentra a 12 Torr. El residuo de la concentración se divide entre 100 cc de éter y 10 cc de agua, la capa de éter se separa, se
- 20.
- 25.



= 22 =

lava con 10 cc de solución de bisulfito sódico al 20% y luego con 10 cc de solución de bicarbonato sódico saturada, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra. Permanecen 5,7

5. gramos de un aceite heterogéneo, que contiene el aceite mineral de la dispersión de NaH. Este producto bruto puede someterse directamente a la hidrólisis descrita al inicio del Ejemplo.

10. Para la preparación de una muestra pura al análisis se sacude el residuo de concentración bruto con 10-15 cc de ciclohexano. El aceite no disuelto se separa en el embudo decantador y se somete a la destilación del tubo de bolas. Así se obtienen 2,3 gramos de éster etílico del ácido metil-[p-(1-pirril)-fenil]-cianoacético, que destila a 0,03 Torr y 140-150°.

15. EJEMPLO 4.

20. 6,9 gramos 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 gramos 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 recrystalizar en 30 cc de benceno y secar 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°.



EJEMPLO 5.

5. 6,0 gramos 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. El residuo cristalino recristaliza en dioxano-isopropanol 10:1. La sal potásica obtenida del ácido 2-[p-(1-pirril)-fenil]-butírico funde a 255^o, descomposición a partir de 230^o.

EJEMPLO 6.

10. 5,7 gramos 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^o), se disuelve la turbidez originada, la sal se separa por cristalización al enfriar gradualmente. Tras secado a 200 Torr durante 12 horas
15. funde la sal trietilamónica del ácido [p-(1-pirril)-fenil]-acético a 67-73^o.

EJEMPLO 7.

20. 66,4 gramos de éster dietílico del ácido [3-cloro-4-(1-pirril)-fenil]-metil-malónico se hierven a reflujo durante 11 horas en una solución de 5,75 gramos de sodio en 700 cc de etanol absoluto y se agita. Luego la mezcla reaccional se enfría, se neutraliza con 20 cc de ácido acético



= 24 =

glacial y se concentra en el evaporador rotativo a 20 Torr. El residuo de la concentración se disuelve en 400 cc de cloruro metilénico y se sacude dos veces con 30 cc de agua cada vez. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico.

5. Tras el evaporado del disolvente y destilación del aceite que permanece en el tubo de bolas a 150° y 0,01 Torr se obtiene 42,8 gramos del éster etílico del ácido 2-[3-cloro-4-(1-pirril)-fenil]-propiónico ($n_D^{23} = 1,557$).

10. En forma análoga se prepara a partir de 3,15 gramos de éster dietílico del ácido [p-(1-pirril)-fenil]-metil-malónico y 0,25 gramos de sodio en 40 cc de etanol absoluto, 2,0 gramos de éster etílico del ácido 2-[p-(1-pirril)-fenil]-propiónico, que hierve en el tubo de bolas a 130°/0,01 Torr.



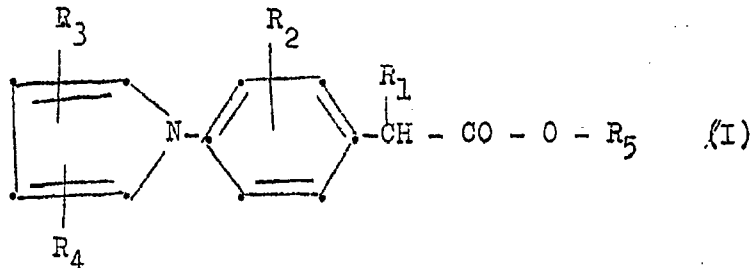
N O T A

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 11178/67 del 7.8.67

5.

1. Procedimiento para la preparación de nuevos ácidos fenilacéticos sustituidos y de sus ésteres que corresponden a la fórmula general

10.



en la que

R₁ significa hidrógeno o un grupo alquílico, alquenílico o alquínílico inferior,

15.

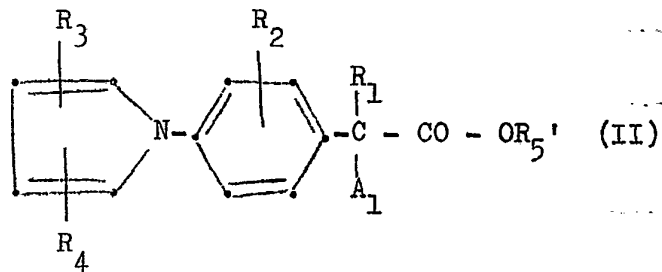
R₂ significa hidrógeno, un grupo alquílico o alcoxi inferior, o un átomo de halógeno y

R₃, R₄ y R₅ significa, independientemente entre sí, hidrógeno o grupos alquílicos inferiores,



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

5.



10. en la que

R_5' tienen la significación indicada bajo la fórmula I para R_5 con exclusión de hidrógeno,

A_1 significa un grupo alcóxicarbonílico inferior, un grupo alcóxialquílico inferior (-CO-CO-O-alcuilo),

15. el grupo ciano o el grupo acetílico, y

R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

con un hidróxido alcalino en medio orgánico, orgánico-acuoso o acuoso o, en caso de que A_1 no sea un grupo ciano, también

20. con un alcanolato alcalino en medio exento de agua, y eventualmente se libera el ácido a partir de la sal alcalina obtenido utilizando un hidróxido alcalino, y en caso deseado



un ácido carboxílico libre obtenido se transforma en una sal con una base inorgánica u orgánica.

5. 2. Procedimiento para la preparación de nuevos ácidos fenilacéticos substituídos y de sus ésteres.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 27 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 6 de Agosto de 1968

p.a.

ESTADOS UNIDOS
E. U.

Una firma manuscrita en tinta negra, que parece ser "Luis Rey Padilla", escrita sobre una línea horizontal.

Firmado: LUIS REY PADILLA

N/vf.