

356961



Case 4-2666 C +

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

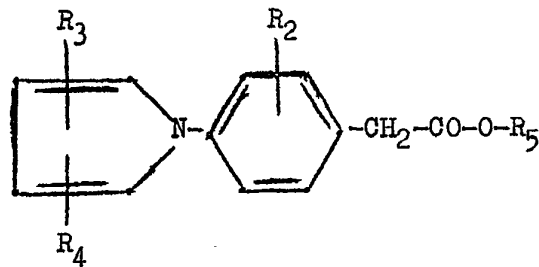
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS FENILACETICOS SUBSTITUIDOS Y DE SUS ESTERES" a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

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 I,



(I)



en la que

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

5. 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 no se habían descrito hasta el presente.

10. 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 caracterizan como materias activas para aliviar y eliminar dolores de orígenes diferentes y para el tratamiento de procesos de enfermedades reumáticas y

15. 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_2 es como grupo alquílico inferior, por ejemplo el grupo metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico, butílico secundario, n-pentílico, isopentílico, neopentílico, n-hexílico o isohexílico, como grupo alquénílico inferior, por ejemplo, el grupo alílico, 2-metilalílico o propílico, y como grupo alquénílico inferior, por ejemplo el grupo 2-propinílico, 2-butinílico o 3-butinílico, R_2 es como grupo alquílico inferior,

25.



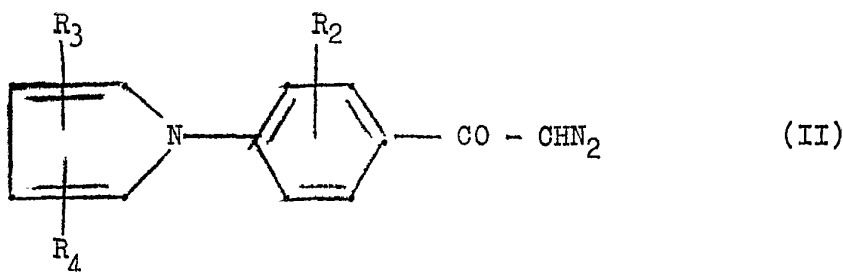
por ejemplo el grupo metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico o tercibutílico y como átomo de halógeno, por ejemplo cloro, bromo o fluor. Los grupos alquílicos inferiores R_3 y R_4 son por ejemplo, grupos metílicos, etílicos, n-propílicos o isopropílicos. Un grupo alquílico inferior R_5 es por ejemplo el grupo metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico, tercibutílico, n-pentílico, isopentílico o n-hexílico.

5.

10.

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 hace reaccionar un compuesto según la invención de la fórmula general II,

15.



en la que

20.

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

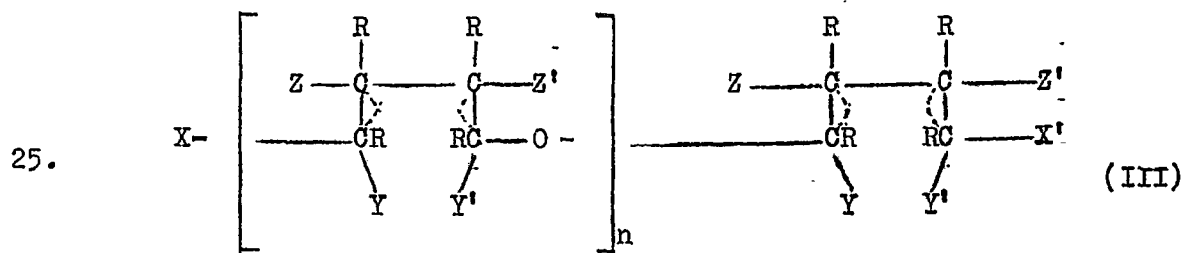
en presencia de una sal de plata, óxido de plata, cobre o platino en calidad de catalizador con agua, con un alcohol inferior u otro compuesto hidroxilo, se hidroliza en caso deseado un

25.

éster alquílico inferior con ello obtenido o un éster con otro



- compuesto hidroxilo y en caso deseado un ácido carboxílico obtenido se transforma en una sal con una base inorgánica u orgánica. Por ejemplo se adiciona lentamente una solución de diazoacetona de la fórmula general II a una solución acuosa de nitrato de plata y tiosulfato sódico o a una suspensión de óxido de plata en una solución acuosa de tiosulfato sódico, con lo cual la temperatura de la solución o bien suspensión acuosa asciende a unos 60-70°. Según una modificación de procedimiento ventajosa se trata una solución de la diacetona en un alcohol inferior a su temperatura de ebullición y en forma de porciones con óxido de plata recién elaborado, hasta que ya no se comprueba generación de nitrógeno, y en caso deseado se hidroliza el éster alquílico inferior originado por ejemplo mediante lejía potásica o de sosa alcanólica y en caliente. Las materias de partida de la fórmula general II son preparables mediante reacción de cloruro p-(1-pirril)-benzoílico substituído que corresponde a la definición para R₂, R₃ y R₄ con diazometano y en forma de por sí conocida. Los cloruros de ácido necesarios son preparables por su parte mediante condensación de ácido 2-amino-benzoico eventualmente substituído que corresponde a la definición para R₂, con un compuesto de la fórmula general III,





en la que

- a lo sumo dos R de cada conjunto significan grupos alquili-
cos inferiores y los usuales átomos de hidrógeno,
X y X' significan, independientemente entre sí, radicales
de las fórmulas R_G-O- y $R_G-CO-O-$, en las que R_G se
halla para un radical de hidrocarburo eventualmente
halosustituido, además átomos de cloro o de bromo,
o X' junto con Y' significa asimismo el radical oxo
= O,
Y e Y' significan independientemente entre sí, radicales de
las fórmulas previamente definidas R_G-O- o $R_G-CO-O-$
o ambas juntas el radical epoxi $-O-$, o cada una jun-
to con Z o bien Z' significan un enlace adicional que
corresponde a las líneas punteadas, y
Z y Z' significan átomos de hidrógeno, a no ser que tengan
la significación precitada, y
n significa cero o un número entero bajo,
y a continuación tratamiento del ácido p-(1-pirril)-benzoico
obtenido, eventualmente sustituido, con cloruro de tionilo en
presencia de un agente ligador de ácido, como por ejemplo piri-
dina, o un cloruro oxalílico.

- Como sales eventualmente preparables de los ácidos car-
boxílicos que caen bajo la fórmula general I se citan por ejem-
plo las sales sódica, potásica, lítica, magnésica, cálcica y
amónica, así como sales con etilamina, trietilamina, 2-amino-



-etanol, 2,2'-iminodietanol, 2-diaetilamino-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. 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.
- 10.
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, almidón de maíz 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.
- 20.
25. 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.

- 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 naturales 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 de ampollas para la administración parentérica, en particular intramuscular o intravenosa contienen, por ejemplo, un compuesto de la
- 20.
 - 25.



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 solución acuosa de una sal acuosoluble tolerablemente farmacéuticamente de un ácido libre que cae bajo la fórmula general I.

5. 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.

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

a) 1000 gramos de materia activa, por ejemplo ácido [p-(1-pirril)-fenil]-acético 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 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.

b) 200 gramos de materia activa, por ejemplo ácido [p-(1-pirril)-fenil]-acético, se mezclan bien con 16 gramos de almidón de maíz y 6 gramos de anhídrido silícico altamente disperso.

25.



- La mezcla se humedece con una solución 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 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 arábiga, 0,15 gramos de colorante, 2 gramos de anhídrido silícico altamente disperso, 25 gramos de talco y 53,35 gramos de azúcar, y se secan. Las grageas obtenidas pesan 360 mg cada una y contienen 200 mg de materia activa cada una.
- 5.
- 10.
- c) 50,0 gramos de ácido [p-(1-pirril)-fenil]-acético se disuelven en una mezcla de 232 cc de lejía de sosa 1n 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.
- 15.
- 20.
- d) 50 gramos de ácido [p-(1-pirril)-fenil]-acético 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. Contienen 50 mg de materia activa cada uno.
- 25.
- 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.

5. 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.
10. Las temperaturas se indican en grados Celsius.

EJEMPLO 1

- 7,4 gramos de ácido p-(1-pirril)-benzoico se calientan hasta ebullición bajo reflujo y durante 3 horas en una atmósfera de nitrógeno con 3,3 cc de cloruro de tionilo y 4,8 gramos de piridina en 100 cc de cloruro metilénico. Luego la mezcla reaccional se concentra bajo vacío y el residuo se trata con 100 cc de tetrahidrofurano, con lo cual permanece no disuelta una parte. La suspensión obtenida de cloruro de ácido bruto se adiciona a gotas bajo refrigeración de hielo en el término de 1 hora a una mezcla de 200 cc de solución de diazometano etérica 0,6n y 50 cc de dioxano y la totalidad se agita a continuación durante 18 horas a temperatura ambiente. Así se origina una solución, que se libera mediante filtración por el hiflo (tierra de diatomeas) de una escasa turbidez y se evapora a 30° bajo presión reducida.

25. La 4'-(1-pirril)-2-diazoacetofenona bruta, que permanece, se disuelve en 180 cc de metanol absoluto, la solución se



- calienta a reflujo hasta ebullición y se trata en forma de porciones con óxido de plata (preparado a partir de 2 gramos de nitrato de plata y lavado con metanol), hasta que no se comprueba más generación de gas, lo que dura unas 4 horas. El precipitado de plata se filtra, el filtrado se concentra bajo vacío y el residuo parcialmente cristalino de éster metílico del ácido [p-(1-pirril)-fenil]-acético bruto se hierve a reflujo durante 3 horas con una solución de 4 gramos de hidróxido potásico en 5 cc de agua y 50 cc de metanol. Tras destilación del disolvente bajo vacío se disuelve el residuo en 30 cc de metanol-agua (1:1) y se neutraliza con ácido acético glacial. Así se obtiene el ácido [p-(1-pirril)-fenil]-acético bruto de punto de fusión 170-180°. Al recrystalizar varias veces en tetracloruro de carbono-acetato etílico se eleva el punto de fusión a 180-182°.
5. El ácido p-(1-pirril)-benzoico utilizado como materia de partida se obtiene como sigue:
10. a) El éster etílico del ácido p-(1-pirril)-benzoico se prepara análogamente a la 4-(1-pirril)-acetofenona [véase ejemplo 12a)] a partir del 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurano y éster etílico del ácido 4-amino-benzoico, punto de fusión 75-76° (en metanol), punto de ebullición 140-145°/0,01 Torr.
15. b) Una solución de 32 gramos de éster etílico del ácido p-(1-pirril)-benzoico y 12 gramos de hidróxido sódico en 600 cc de etanol se calienta hasta ebullición y bajo reflujo durante 2 horas, con lo cual se origina paulatinamente un precipitado cris-
- 20.
- 25.



- talino. A continuación, la mezcla reaccional se concentra bajo presión reducida a unos 200 cc y la sal de sodio precipitada se lleva a solución mediante adición de 200 cc de agua. Bajo agitación, esta solución se lleva paulatinamente a un pH de 5 con ácido acético glacial, con lo cual el ácido p-(1-pirril)-benzoico deseado precipita como pasta espesa y fina. El precipitado se filtra por succión, se lava en forma de porciones con 100 cc de agua y se seca en el armario de secador al vacío durante 7 horas a 70°. El ácido p-(1-pirril)-benzoico así obtenido funde a 265-270° bajo descomposición.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 2

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

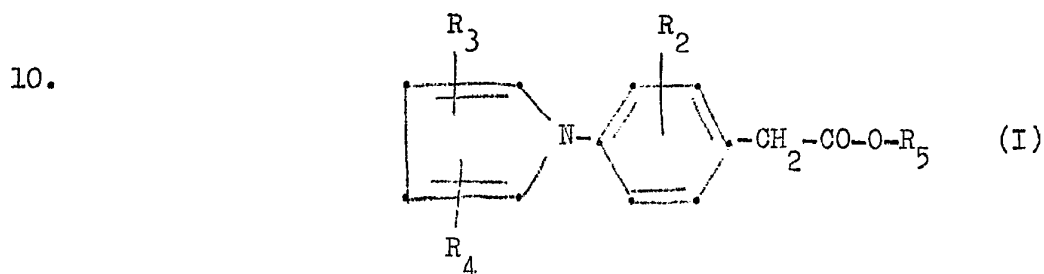
= . =



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 I,



15. en la que

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

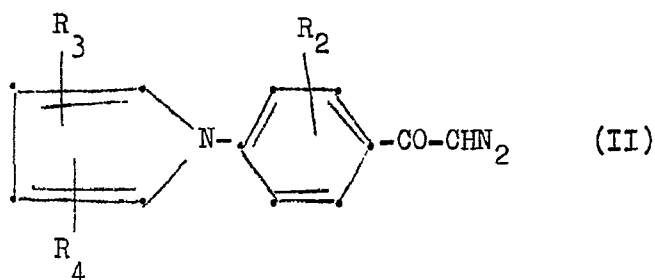
R_3 , R_4 y R_5 significan, independientemente entre sí, hidrógeno o grupos alquílicos inferiores,

20. 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 general II,

5.



en la que

10.

R₂, R₃ y R₄ tienen la significación arriba indicada, se hace reaccionar en calidad de catalizador, en presencia de una sal de plata, de óxido de plata, de cobre o de platino, con agua, con un alcohol inferior o con otro compuesto hidrox

15.

xi, en caso deseado se hidroliza un éster alquílico con ello obtenido o en todo caso un éster con otro compuesto hidrox y en caso deseado un ácido carboxílico obtenido se transforma en una sal con una base inorgánica u orgánica.

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

20.

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 6 de Agosto de 1968

p.a.

JOSE RODRIGUEZ
E. D.

Firmado por JOSE RODRIGUEZ

N/vf.