357.584

V. 341.550 DB. 28.139

P A T E N T E

D E

I N V E N C I O N

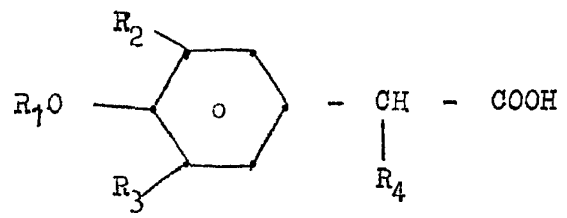
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS FENILACETICOS SUBSTITUIDOS", a favor de la firma suiza MADAN AG., residente en CHUR (Suiza).

=. . .=

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a la síntesis, y a las aplicaciones en la industria farmacéutica, de los ácidos p-alquiloxi-, p-alqueniloxi-, p-alquiniloxi- y p-cicloalqueniloxi-fenilacéticos y de sus sales.

Estos ácidos están representados por la fórmula siguiente:



(I)

POOR QUALITY

en la que: R_1 representa un radical alquílico, lineal o ramificado, de C_2 - C_8, un radical alquenílico, lineal o ramificado, de C_2 - C_4, un radical alquinílico de C_3 - C_4 o un radical cicloalquenílico de C_5 - C_6; R_2 y R_3 representan cada uno un radical alquílico, lineal o ramificado, de C_1 - C_3, un radical alquenílico inferior de C_2 - C_4, un radical alcoxílico inferior de C_1 - C_4 o un halógeno, además de que R_2 y R_3 son idénticos o diferentes y uno de ellos puede ser hidrógeno; y R_4 representa hidrógeno o un radical alquílico inferior, lineal o ramificado, de C_1 - C_4.

El invento atañe también a las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos y a las sales de aminas de estos ácidos.

La peticionaria ha descubierto que estos compuestos tienen numerosas aplicaciones en farmacia a causa de su actividad antipirética, antiinflamatoria, analgésica y antiespasmódica. La toxicidad de estos compuestos ha resultado ser escasa. Los derivados siguientes constituyen algunos ejemplos de productos activos que responden a la fórmula general I:

Acido 3-cloro-4-aliloxifenilacético

Acido 3-cloro-4-propargiloxifenilacético

Acido 3-cloro-4-crotiloxifenilacético

Acido 3-cloro-4-isopropiloxifenilacético

Acido 3-cloro-4-metaliloxifenilacético

Acido 3-cloro-4-n-aniloxifenilacético

Acido 3-metoxi-4-aliloxifenilacético

Acido 3-metoxi-4-n-propiloxifenilacético

Acido 3-metoxi-4-metaliloxifenilacético

Acido 3-metoxi-4-crotiloxifenilacético

Acido 3-metoxi-4-propargiloxifenilacético

Acido 3-metil-4-aliloxifenilacético

Acido 3-metil-4-propargiloxifenilacético

Acido 3-metil-4-metaliloxifenilacético

Acido 3-metil-4-crotiloxifenilacético

Acido 3-metil-4-n-butiloxifenilacético

Acido 3-bromo-4-aliloxifenilacético

Acido 3-fluoro-4-aliloxifenilacético

Acido 3-bromo-4-propargiloxifenilacético

Acido 3-fluoro-4-propargiloxifenilacético

Acido 3-bromo-4-n-butiloxifenilacético

Acido 3-fluoro-4-crotiloxifenilacético

Acido 3-fluoro-4-n-butiloxifenilacético

Acido 3-etil-4-aliloxifenilacético

Acido 3-etil-4-n-propiloxifenilacético

Acido 3-isopropil-4-n-butiloxifenilacético

Acido 3-isopropil-4-aliloxifenilacético

Acido 3-etoxi-4-propargiloxifenilacético

Acido 3-etoxi-4-aliloxifenilacético

Acido 3-etoxi-4-n-propiloxifenilacético

Acido 3,5-dicloro-4-aliloxifenilacético

Acido 3,5-dibromo-4-propargiloxifenilacético

Acido 3,5-dibromo-4-aliloxifenilacético

Acido 3,5-dimetil-4-aliloxifenilacético

Acido 3,5-dimetil-4-n-propiloxifenilacético

Acido 3,5-dimetil-4-propargiloxifenilacético

Acido 3,5-dicloro-4-propargiloxifenilacético

Acido 3,5-dicloro-4-n-propiloxifenilacético

Acido 3-cloro-5-metil-4-aliloxifenilacético

Acido 3-cloro-5-metil-4-n-propiloxifenilacético

Acido 3-cloro-4-aliloxi-5-metoxifenilacético

Acido alfa-(3-cloro-4-aliloxifenil)-propiónico

Acido alfa-(3-bromo-4-aliloxifenil)-propiónico

Acido alfa-(3-bromo-4-propargiloxifenil)-propiónico

Acido alfa-(3-fluoro-4-aliloxifenil)-propiónico

Acido alfa-(3-cloro-4-n-propiloxifenil)-propiónico

Acido alfa-(3-cloro-4-propargiloxifenil)-propiónico

Acido 3-bromo-5-cloro-4-aliloxifenilacético

Acido 3-metoxi-5-bromo-4-aliloxifenilacético

Acido 3,5-dicloro-4-aliloxifenilacético

Acido 3-bromo-5-metil-4-aliloxifenilacético

Acido 3-bromo-5-metil-4-propargiloxifenilacético

Acido 3-bromo-5-metil-4-crotiloxifenilacético

Acido 3-cloro-4-(△ 2-ciclohexeniloxi)-fenilacético

Acido 3-cloro-4-(△ 2-ciclopenteniloxi)-fenilacético

Acido 3-metil-4-(△ 2-ciclohexeniloxi)-fenilacético

Acido 3-metoxi-4-(△ 2-ciclohexeniloxi)-fenilacético

Ejemplos de sales de los ácidos de la fórmula I que resultan interesantes según el invento son:

acetato sódico de 3-cloro-4-aliloxifenilo

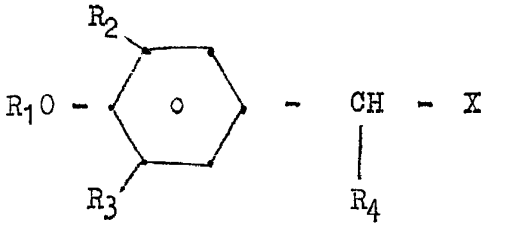
acetato magnésico de 3-cloro-4-aliloxifenilo

acetato etanolamínico de 3-cloro-4-aliloxifenilo

acetato etanolamínico de 3-fluoro-4-propargiloxifenilo

acetato etanolamínico de 3-fluoro-4-aliloxifenilo.

El procedimiento general para la preparación de los ácidos de la fórmula I anterior consiste en hidrolizar un compuesto de la fórmula II

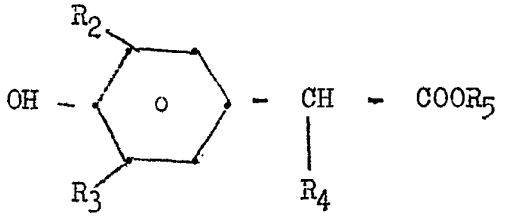


(II)

en la que R_1, R_2, R_3 y R_4 tienen el significado que se ha expuesto antes, mientras que X representa la función nitrilo - CN o la función éster - $COOR_5$ (donde R_5 representa un alquilo inferior).

Cuando X representa la función nitrilo - CN en la fórmula II, la hidrólisis para obtener el ácido buscado se efectua en medio ácido o básico.

Cuando X representa la función éster - $COOR_5$ en la fórmula II, este compuesto éster se obtiene partiendo de un éster de ácido p-hidroxifenilacético substituido, que responda a la fórmula III:



en la que los símbolos tienen el significado que se ha expuesto antes,

éster que se alquila en posición para por medio de un haluro de alquilo, de alquenilo, de alquinilo o de cicloalquenilo, y luego el éster así obtenido se hidroliza convirtiéndolo en el ácido deseado.

A continuación se exponen varios ejemplos de preparación de los ácidos substituidos a que se refiere este invento y de sus sales; estos ejemplos, sin embargo, no son en absoluto limitativos.

EJEMPLO 1

Acido 3-cloro-4-crotiloxifenilacético

Se mantienen en reflujo durante 6 horas, con agitación enérgica, 100 g de 3-cloro-4-hidroxifenilacetato de metilo (0,5 moles), 67,5 g de bromuro de crotilo (0,5 moles), 69 g de carbonato potásico anhidro y 150 cc de acetona. Después del enfriamiento, se diluye con agua y se extrae con éter. Se lava con agua la fase etérea, luego con carbonato y otra vez con agua, se la seca sobre sulfato magnésico y se le evapora. La destilación del resíduo da 91,4 g de 3-cloro-4-crotiloxifenilacetato de metilo. Punto de ebullición: 160-164º/2 mm; $n_D^{25} = 1.5300$; rendimiento: 72%.

Se mantienen en reflujo durante 2 horas 50,8 g del 3-cloro-4-crotiloxifenilacetato de metilo (0,2 moles), 22 g de potasa cáustica, 50 cc de agua y 150 cc de metanol. Se evapora el metanol, se diluye el resíduo con agua y hielo y se acidifica por

medio de ácido clorhídrico al 20%. Se filtra el sólido, se le lava con éter de petróleo y se lo seca. El producto bruto, 39,8 g (83%), se recristaliza en una mezcla de benceno/éter de petróleo. Punto de fusión: 82-83º (benceno/éter de petróleo).

Análisis

% calculado: C, 59,88; H, 5,44

% hallado: C, 59,75; H, 5,26.

EJEMPLO 2

Acido 3-metoxi-4-aliloxifenilacético

Se mantienen en reflujo durante 6 horas, con agitación enérgica, 10 g de 3-metoxi-4-hidroxifenilacetato de metilo (0,051 moles), 7 g de carbonato potásico anhidro, 6,2 g de bromuro de alilo y 20 cc de acetona. Se diluye con agua, se extrae con éter, se lava la fase etérea con agua, con carbonato y otra vez con agua, se la seca sobre sulfato sódico y se la evapora. El resíduo, después de rectificado en vacío, da 9,4 g de 3-metoxi--4-aliloxifenilacetato de metilo. Punto de ebullición: 160-161º /2,5 mm; n_D^{25} = 1.5264; rendimiento: 78%

Se mantienen en reflujo durante 2 horas 4,7 g del 3-metoxi-4-aliloxifenilacetato de metilo, 1,2 g de potasa, 20 cc de metanol y 5 cc de agua. Se evapora el máximo de alcohol, se diluye el resíduo con agua y hielo, se acidifica con ácido clorhídrico al 20% y se filtra el sólido. Se obtienen 3,3 g de ácido 3-metoxi-4-aliloxifenilacético. Punto de fusión: 81-82º (éter de petróleo/benceno); rendimiento: 77%.

Análisis

% calculado: C, 64,85; H, 6,35

% hallado: C, 64,62; H, 6,24.

EJEMPLO 3

Acido 3-metil-4-aliloxifenilacético

Se mantienen en reflujo durante 6 horas, con agitación enérgica, 45 g de 3-metil-4-hidroxifenilacetato de metilo (0,25 moles), 34,5 g de carbonato potásico, 30,5 g de bromuro de alilo y 100 cc de acetona, se diluye con agua y se extrae con éter. Se lava la fase etérea con agua, con bicarbonato y otra vez con agua, se la seca sobre sulfato magnésico, se evapora el disolvente y se rectifica el resíduo en vacio. Se obtienen 43 g de 3-metil-4-aliloxifenilacetato de metilo. Punto de ebullición: 138-140º/1,5 mm; n_D^{25} = 1.5157; rendimiento: 78,2%.

Se mantienen en reflujo durante 2 horas 11 g del 3-metil-4-aliloxifenilacetato de metilo (0,05 moles), 2,8 g de potasa, 2,5 cc de agua y 25 cc de metanol. Se evapora el máximo de alcohol, se diluye el resíduo con agua y hielo, se acidifica con ácido clorhídrico al 20% y se filtra el sólido. Se obtienen 10,5 g de producto bruto, que, recristalizado por dos veces en una mezcla de benceno/éter de petróleo, proporciona 6,5 g de ácido 3-metil-4-aliloxifenilacético. Rendimiento: 63,1%; punto de fusión: 65-67º (éter de petróleo/benceno).

Análisis

% calculado: C, 69,88; H, 6,84

% hallado: C, 69,68; H, 6,85.

EJEMPLO 4

Acido 3-cloro-4-aliloxifenilacético

Se mantienen en reflujo durante 6 horas, con agitación, 23 g de 3-cloro-4-hidroxifenilacetato de etilo, 16,2 g de carbonato potásico, 14,5 g de bromuro de alilo y 50 cc de acetona anhidra. Se enfría la mezcla, se la diluye con agua y se la extrae con éter. Se lava la fase etérea con carbonato al 10% y con agua, se la seca sobre sulfato magnésico y se la evapora. El resíduo, rectificado en vacio, da 22,5 g de éster. Rendimiento: 81,6%; punto de ebullición: 120-122º/0,2 mm; n_D^{25} = 1.5331.

Se mantienen en reflujo durante una hora 22 g del 4-aliloxi-3-clorofenilacetato de metilo y 50 cc de sosa al 20%. Se enfría, se lava la solución con éter, se acidifica con ácido clorhídrico al 20%, se filtra y se lava el precipitado con agua. Recristalizando en ciclohexano, se obtienen 16,1 g de producto. Rendimiento: 78%; punto de fusión: 91-92ºC.

Análisis

% calculado:	C,	58,29;	H,	4,89;	Cl,	15,64
% hallado:	C,	58,32;	H,	4,71;	Cl,	15,51.

EJEMPLO 5

Acido 3-fluoro-4-propargiloxifenilacético

Se mezclan 40 g de 3-fluoro-4-hidroxifenilacetato de metilo, 31 g de carbonato potásico anhidro, 26,5 g de bromuro de propargilo y 100 cc de acetona anhidra. Se mantiene la mezcla en reflujo durante 6 horas, con agitación, se la enfría, se la

diluye con agua y se la extrae con éter. Se lava la fase etérea con carbonato al 10% y luego con agua, se la seca sobre sulfato magnésico y se la evapora. El resíduo, rectificado en vacio, da 43,9 g de éster. Rendimiento: 94%; punto de obullición: 140-142º (1 mm); n_D^{25} = 1.5130.

Se mantienen en reflujo durante 2 horas 22,2 g de 3-fluoro-4-propargiloxifenilacetato de metilo (0,1 mol), 10 g de potasa, 20 cc de agua y 100 cc de metanol. Se destila el alcohol, se diluye el residuo con agua, se lava la fase acuosa con éter y se la acidifica con ácido clorhídrico al 20%. Se filtra el precipitado, se le lava con agua y se le recristaliza en una mezcla de ciclohexano y benceno. Punto de fusión: 93-95º.

Análisis

% calculado: C, 63,46; H, 4,36

% hallado: C, 63,52; H, 4,18.

EJEMPLO 6

Acido 4-crotiloxi-3-etoxifenilacético

Se mantienen en reflujo durante 6 horas, con agitación, 47 g de 3-etoxi-4-hidroxifenilacetato de metilo, 31 g de carbonato potásico anhidro, 33 g de bromuro de crotilo y 100 cc de acetona anhidra. Se enfría la mezcla, se la diluye con agua y se la extrae con éter. Se lava la fase etérea con carbonato al 10% y luego con agua, se la seca sobre sulfato magnésico y se la evapora. El resíduo, rectificado en vacio, da 44 g de éster. Rendimiento: 74%; punto de ebullición: 140-144º (1mm); n_D^{25} =

1.5210.

Se mantienen en reflujo durante 2 horas 15 g de 4-crotiloxi-3-etoxifenilacetato de metilo, 10 g de sosa, 20 cc de agua y 100 cc de metanol. Se destila el alcohol y se diluye el resíduo con agua. Se lava la fase acuosa con éter, se la acidifica con ácido clorhídrico al 20%, se filtra el precipitado, se lava éste con agua y se le recristaliza en ciclohexano. Punto de fusión: 75-77ºC. Rendimiento: 73%.

Análisis

% calculado: C, 67,18; H, 7,25

% hallado: C, 67,21; H, 7,17.

EJEMPLO 7

Acido 4-crotiloxi-3-metilfenilacético

Se mantienen en reflujo durante 6 horas, con agitación, 17 g de 4-hidroxi-3-metilfenilacetato de metilo, 13,2 g de carbonato potásico anhidro, 12,9 g de bromuro de crotilo y 50 cc de acetona. Se enfría, se diluye con agua y se extrae con éter. Se lava la fase etérea con carbonato al 10% y luego con agua, se la seca sobre sulfato magnésico y se la evapora. El resíduo, rectificado en vacio, da 19,4 g de éster. Rendimiento: 87,4%; punto de ebullición: 137-139º/1 mm; n_D^{25} = 1.5186.

Se mantienen en agitación a la temperatura ordinaria, durante 2 horas, 9,5 g del éster anterior y 50 cc de una solución acuosa de sosa al 20%. Se lava con éter y se acidifica con ácido clorhídrico al 20%. Luego se filtra el precipitado, se le lava con agua y se le recristaliza en éter de petróleo. Punto de

fusión: 86-87,5ºC.

Análisis

% calculado: C, 70,88; H, 7,32

% hallado: C, 70,52; H, 7,28.

EJEMPLO 8

Acido 3-bromo-5-metil-4-propargiloxifenilacético

Se mantienen en reflujo durante 6 horas, con agitación, 52 g de 3-bromo-4-hidroxi-5-metilfenilacetato de metilo, 27,2 g de carbonato potásico, 24 g de bromuro de propargilo y 60 cc de acetona. Después del enfriamiento, se diluye con agua y se extrae con éter. Se lava la fase etérea con carbonato al 10% y luego con agua, se la seca sobre sulfato magnésico y se la evapora. El resíduo, rectificado en vacio, da 48,5 g de éster. Rendimiento: 81%; punto de ebullición: 150º/0,8 mm; n_D^{25}= 1.5452.

Se mantienen en reflujo durante 4 horas 25 g de 3-bromo-5-metil-4-propargiloxifenilacetato de metilo, 6 g de KOH, 10 cc de agua y 100 cc de metanol. Se enfría, se lava con éter y se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico al 20%. Se filtra el precipitado, se le lava con agua y se le recristaliza en una mezcla de éter y éter de petróleo (50-60). Se obtienen 13,5 g de producto. Rendimiento: 60%; punto de fusión: 151-153ºC.

Análisis

% calculado: C, 50,90; H, 3,91

% hallado: C, 50,89; H, 3,92.

EJEMPLO 9

Acido 4-aliloxi-3,5-diclorofenilacético

Se mantienen en reflujo durante 6 horas, con agitación, 56 g de 3,5-dicloro-4-hidroxifenilacetato de metilo, 32 g de carbonato potásico anhidro, 20 cc de bromuro de alilo y 100 cc de acetona anhidra. Después del enfriamiento, se diluye con agua, se extrae con éter, se lava la fase etérea con carbonato al 10% y luego con agua, se la seca y se la evapora. El residuo, rectificado en vacio, da 43,5 g de éster. Rendimiento: 70%; punto de ebullición: 146-148º/1 mm; n_D^{25}= 1.5365.

Se agitan durante 2 horas, a la temperatura ordinaria, 20 g de 4-aliloxi-3,5-diclorofenilacetato de metilo y 50 cc de sosa al 20%. Se lava la solución con éter, se la acidifica con ácido clorhídrico al 20%, se filtra el precipitado, se le lava con agua y se le recristaliza en ciclohexano. Se obtienen 15,1 g. Rendimiento: 82%; punto de fusión: 118-119ºC.

Análisis

% calculado: C, 50,60; H, 3,86

% hallado: C, 50,76; H, 3,80.

EJEMPLO 10

Acido 3-etil-4-propargiloxifenilacético

Se mantienen en reflujo durante 6 horas, con agitación, 43 g de 3-etil-4-hidroxifenilacetato de metilo, 30,5 g de carbonato potásico anhidro, 29 g de bromuro de propargilo y 60 cc de acetona. Después del enfriamiento, se diluye con agua y se ex-

trae con éter, se lava la fase etérea con carbonato al 10% y luego con agua, se la seca sobre sulfato magnésico y se la evapora. rectificando el residuo en vacio,, se obtienen 38,6 g de éster. Rendimiento: 75,9%; punto de ebullición: 124-127ºC/0,5 mm; n_D^{25} = 1.5238.

Se agitan durante 2 horas, a la temperatura ordinaria, 38 g de 3-3til-4-propargiloxifenilacetato de metilo y 100 cc de sosa al 20%. Se lava con éter, se acidifica con ácido clorhídrico al 20%, se filtra el precipitado, se le lava con agua, se le seca y se le recristaliza en ciclohexano. Se obtienen 22,3 g. Rendimiento: 60%; punto de fusión: 81,5-83ºC.

Análisis

% calculado: C, 71,54; H, 6,47

% hallado: C, 71,48; H, 6,38.

EJEMPLO 11

Acido 4-aliloxi-3-cloro-5-metoxifenilacético

Se mantienen en reflujo durante 6 horas, con agitación, 74 g de 3-cloro-4-hidroxi-5-metoxifenilacetato de metilo, 44 g de carbonato potásico anhidro, 46 g de bromuro de alilo y 120 cc de acetona. Después del enfriamiento, se diluye con agua, se extrae con éter, se lava la fase etérea con carbonato al 10% y luego con agua, se la seca sobre sulfato magnésico y se la evapora. El resíduo, rectificado en vacio, da 43 g de éster. Rendimiento: 50%; punto de ebullición: 157-162º/3 mm; n_D^{25}= 1.5291.

Se agitan durante 2 horas, a la temperatura ordinaria, 21 g del éster anterior y 100 cc de una solución acuosa de sosa

al 20%. Se lava con éter, se acidifica con ácido clorhídrico al 20%, se filtra el precipitado, se le lava con agua y se le recristaliza en una mezcla de benceno y éter de petróleo; se obtienen 15 g. Rendimiento: 72%; punto de fusión: 123,5-125,5ºC.

Análisis

% calculado: C, 56,15; H, 5,10

% hallado: C, 56;05; H, 5,21.

EJEMPLO 12

Acido 4-aliloxi-3,5-dimetilfenilacético

Se mantienen en reflujo, con agitación, 46,8 g de 3,5-dimetil-4-hidroxifenilacetato de metilo, 27 g de carbonato potásico anhidro, 25 g de bromuro de alilo y 100 cc de acetona seca. Después del enfriamiento, se diluye con agua, se extrae con éter, se lava la fase etérea con carbonato al 10% y con agua, se la seca sobre sulfato magnésico y se la evapora. El resíduo, rectificado en vacio, da 32 g de éster. Rendimiento: 70%; punto de ebullición: 146º/2 mm; n_D^{25} = 1.5095.

Se agitan durante 2 horas a la temperatura ordinaria 16 g del éster anterior y 50 cc de una solución acuosa de sosa al 20%. Se lava con éter, se acidifica con ácido clorhídrico al 20%, se filtra el precipitado y se recristaliza éste en metanol acuoso. Se obtienen 9,9 g. Rendimiento: 70%; punto de fusión: 88-89ºC.

Análisis

% calculado: C, 70,89; H, 7,32

% hallado: C, 71,07; H, 7,30.

EJEMPLO 13

Acido alfa-(4-aliloxi-3-clorofenil)-propiónico

Se mantienen en reflujo durante 6 horas, con agitación, 21,4 g de alfa-(3-cloro-4-hidroxifenil)-propionato de metilo, 13,8 g de carbonato potásico anhidro, 12,5 g de bromuro de alilo y 50 cc de acetona. Se enfría, se diluye con agua y se extrae con éter. Se lava la fase etérea con carbonato al 10% y luego con agua, se la seca sobre sulfato magnésico y se la evapora. El resíduo, rectificado en vacio,, da 19,4 g (76%) de producto; punto de ebullición: 170-173º/3 mm; n_D^{25}= 1.5297.

10 g del éster anterior y 50 cc de una solución acuosa de sosa al 20% se agitan durante 2 horas a la temperatura ordinaria. Luego se lava con éter, se acidifica con ácido clorhídrico al 20%, se filtra el precipitado, se le lava con agua y se le recristaliza en una mezcla de éter y éter de petróleo; punto de fusión: 38-41ºC.

Análisis

% calculado: C, 59,88; H, 5,44

% hallado: C, 59,76; H, 5,32.

Del mismo modo se prepararon los compuestos siguientes:

Acido 3-metoxi-4-propargiloxifenilacético

Punto de fusión: 108,5º-109ºC (benceno/éter de petróleo)

% calculado: C, 65,44; H, 5,49

% hallado: C, 65,16; H, 5,42.

Acido 3-metoxi-4-n-propiloxifenilacético

Punto de fusión: 72-74ºC (ciclohexano)

% calculado: C, 64,27; H, 7,19

% hallado: C, 64,18; H, 7,30.

5. Acido 4-aliloxi-3-etoxifenilacético

Punto de fusión: 59-60,5ºC (ciclohexano)

% calculado: C, 66,09; H, 6,82

% hallado: C, 66,28; H, 6,69.

Acido 3-etoxi-4-propargiloxifenilacético

10. Punto de fusión: 96-98ºC (benceno/éter de petróleo)

% calculado: C, 66,05; H, 6,02

% hallado: C, 66,25; H, 5,99.

Acido 3-etoxi-4-n-propiloxifenilacético

Punto de fusión: 72-73ºC (ciclohexano)

15. % calculado: C, 65,53; H, 7,61

% hallado: C, 65,23= H, 7,45.

Acido 4-aliloxi-3-bromo-5-metilfenilacético

Punto de fusión: 118-119ºC (metanol/agua)

% calculado: C, 50,54; H, 4,60

20. % hallado: C, 50,53; H, 4,61.

Acido 3-bromo-4-metaliloxi-5-metilfenilacético

Punto de fusión: 109-110ºC (ciclohexano)

% calculado: C, 52,19; H, 5,05

% hallado: C, 51,96; H, 5,01.

Acido 4-aliloxi-3-cloro-5-metilfenilacético

Punto de fusión: 111,5-112,5ºC (metanol/agua)

% calculado: C, 59,88; H, 5,44

% hallado: C, 59,60; H, 5,38.

Acido 3,5-dicloro-4-propargiloxifenilacético

Punto de fusión: 156-159ºC (etanol/agua)

% calculado: C, 50,99; H, 3,11

% hallado: C, 51,02; H, 3,07.

Acido 3,5-dicloro-4-n-propiloxifenilacético

Punto de fusión: 89-91ºC (éter de petróleo)

% calculado: C, 50,21; H, 4,60

% hallado: C, 50,27; H, 4,57.

Acido 4-aliloxi-3,5-dimetilfenilacético

Punto de fusión: 88-89ºC (metanol/agua)

% calculado: C, 70,89; H, 7,32

% hallado: C, 71,07; H, 7,30.

Acido 3,5-dimetil-4-propargiloxifenilacético

Punto de fusión: 122-123ºC (metanol/agus)

% calculado: C, 71,54; H, 6,47

% hallado: C, 71,48; H, 6,36.

Acido 3,5-dimetil-4-n-propiloxifenilacético

Punto de fusión: 66,5-68ºC (etanol/agua)

% calculado: C, 70,24; H, 8,16

% hallado: C, 70,32; H, 8,08.

Acido 4-crotiloxi-3,5-dimetilfenilacético

Punto de fusión: 83-84,5ºC (etanol/agua)

% calculado: C, 71,77; H, 7,74

º hallado: C, 71,85; H, 7,73.

5. Acido 3-brono-4-n-butiloxifenilacético

Punto de fusión: 84-86ºC (metanol/agua)

% calculado: C, 50,19; H, 5,26

% hallado: C, 50,02; H, 5,15.

Acido 4-n-butiloxi-3-isopropilfenilacético

10. Punto de fusión: 129-131ºC (metanol/agua)

% calculado: C, 71,97; H, 8,86

% hallado: C, 71,96; H, 8,68.

Acido 4-aliloxi-3-isopropilfenilacético

Punto de fusión: 51-53ºC (ácido acético/agua)

15. % calculado: C, 71,77; H, 7,74

% hallado: C, 71,80; H, 7,68.

Acido 4-aliloxi-3-etilfenilacético

Punto de fusión: 43-44,5ºC (metanol/agua)

% calculado: C, 70,88; H, 7,32

20. % hallado: C, 70,62; H, 7,34.

Acido 3-cloro-5-metil-4-propiloxifenilacético

Punto de fusión: 81-83ºC (éter de petróleo)

% calculado: C, 59,39; H, 6,23

% hallado: C, 59,48; H, 6,27.

Los ejemplos que siguen ilustran la preparación de ácidos según este invento partiendo de un nitrilo substituido.

EJEMPLO 14

Acido 4-aliloxi-3-clorofenilacético

Se mantienen en reflujo durante 4 horas 103,7 g de 4-aliloxi-3-clorofenilacetonitrilo (0,5 moles) en 500 cc de etanol, 100 g de potasa y 100 cc de agua. Se evapora el máximo de alcohol, se diluye con agua y hielo y se lava la fase acuosa con éter. Se acidifica con ácido clorhídrico al 20%, se filtra el sólido y se le lava con agua y con éter de petróleo. Se obtienen 91,5 g (rendimiento, 81%) del ácido, que se recristaliza en metanol acuoso; punto de fusión: 92-93ºC.

Análisis

% calculado: C, 58,29; H, 4,89; Cl, 15,64

% hallado: C, 58,42; H, 4,93; Cl, 15,55.

EJEMPLO 15

Acido 4-aliloxi-3-fluorofenilacético

Se mantienen en reflujo durante 4 horas 95 g de 4-aliloxi-3-fluorofenilacetonitrilo (0,5 moles) en 500 cc de etanol, 100 g de potasa y 100 cc de agua. Se evapora el máximo de alcohol, se diluye con agua y hielo y se lava la fase acuosa con éter. Se acidifica con ácido clorhídrico al 20%, se filtra el sólido y se lava éste con agua y con éter de petróleo. Se obtienen 87,2 g (rendimiento, 83%) del ácido, que se recristaliza en ciclohexano; punto de fusión: 77-78,5ºC.

Análisis

% calculado: C, 62,85; H, 5,27

% hallado: C, 62,86; H, 5,25.

EJEMPLO 16

Acido 4-crotiloxi-3-metilfenilacético

Se mantienen en reflujo durante 4 horas 100,5 g de 4--crotiloxi-3-metilfenilacetonitrilo (0,5 moles) en 500 cc de etanol, 100 g de potasa y 100 cc de agua. Se evapora el máximo de alcahol, se diluye con agua y con hielo y se lava la fase acuosa con éter. Se acidifica con ácido clorhídrico al 20%, se filtra el sólido y se lava éste con agua y con éter de petróleo. Se obtienen 79,5 g (rendimiento, 78%) del ácido, que se recristaliza en éter de petróleo; punto de fusión: 86-87,5ºC.

Análisis

% calculado: C, 70,88; H, 7,32

% hallado: C, 70,52; H, 7,28.

EJEMPLO 17

Acido 4-n-aniloxi-3-metilfenilacético

Se mantienen en reflujo durante 4 horas 103,5 g de 4-n--aniloxi-3-metilfenilacetonitrilo (0,5 moles) en 500 cc de etanol, 100 g de potasa y 100 cc de agua. Se evapora el máximo de alcohol, se diluye con agua y con hielo y se lava la fase acuosa con éter, Se acidifica con ácido clorhídrico al 20%, se filtra el sólido y se lava éste con agua y con éter de petróleo.

Se obtienen 85,1 g (rendimiento, 81%) del ácido, que se recristaliza en metanol acuoso; punto de fusión: 134-135ºC.

Análisis

% calculado: C, 71,16; H, 8,53

% hallado: C, 71,02; H, 8,48.

Del mismo modo se prepararon los compuestos siguientes:

Acido 3-cloro-4-metaliloxifenilacético

Punto de fusión: 77,5-78,5ºC (éter de petróleo/benceno)

% calculado: C, 59,88; H, 5,44

% hallado: C, 60,08; H, 5,49.

Acido 3-cloro-4-propargiloxifenilacético

Punto de fusión: 101-102ºC (éter de petróleo/benceno)

% calculado: C, 58,81; H, 4,04

% hallado: C, 58,73; H, 3,95.

Acido 4-n-aniloxi-3-clorofenilacético

Punto de fusión: 51-52ºC (ácido acético/agua)

% calculado: C, 60,82; H, 6,67

% hallado: C, 60,88; H, 6,68.

Acido 4-n-butiloxi-3-clorofenilacético

Punto de fusión: 101-102,5ºC (hexano)

% calculado: C, 59,39; H, 6,23

% hallado: C, 59,25; H, 6,15.

Acido 3-cloro-4-isopropiloxifenilacético

Punto de fusión: 90-92ºC (hexano)

% calculado: C, 57,78; H, 5,73

% hallado: C, 57,96; H, 5,70.

Acido 3-cloro-4-n-propiloxifenilacético

Punto de fusión: 62-63ºC (ciclohexano)

% calculado: C, 57,77; H, 5,73

% hallado: C, 57,68; H, 5,65.

Acido 3-fluoro-4-propargiloxifenilacético

Punto de fusión: 93-95ºC (ciclohexano/benceno)

% calculado: C, 63,45: H, 4,36

% hallado: C, 63,20; H, 4,29.

Acido 4-crotiloxi-3-fluorofenilacético

Punto de fusión: 84-86ºC (ciclohexano)

% calculado: C, 64,27; H, 5,84

% hallado: C, 64,55; H, 5,80.

Acido 3-fluoro-4-metaliloxifenilacético

Punto de fusión: 82-84ºC (ciclohexano)

% calculado: C, 64,27; H, 5,84

% hallado: C, 64,31; H, 5,79.

Acido 4-n-butiloxi-3-fluorofenilacético

Punto de fusión: 85-86ºC (éter de petróleo)

% calculado: C, 63,71; H, 6,63

% hallado: C, 63,82; H, 6,58.

Acido 3-fluoro-4-n-propiloxifenilacético

Punto de fusión: 99,5-101ºC (ciclohexano)

% calculado: C, 62,26; H, 6,17

% hallado: C, 62,09; H, 6,15.

Acido 3-metil-4-propargiloxifenilacético

Punto de fusión: 94,5-95,5ºC (éter de petróleo/benceno)

% calculado: C, 70,57; H, 5,92

º hallado: C, 70,58; H, 5,84.

Acido 4-metaliloxi-3-metilfenilacético

Punto de fusión: 57-60ºC (metanol/agua)

% calculado: C, 70,89; H, 7,32

% hallado: C, 70,96; H, 7,28.

Acido 3-metil-4-propiloxifenilacético

Punto de fusión: 75-76ºC (hexano)

% calculado: C, 69,21; H, 7,74

% hallado: C, 68,98; H, 7,72.

Acido 4-aliloxi-3-bromofenilacético

Punto de fusión: 82-83ºC (ciclohexano)

% calculado: C, 48,73; H, 4,09

% hallado: C, 48,51; H, 3,92.

Por lo que atañe a la preparación de las sales alcalinas y alcalinotérreas de los ácidos de este invento, se realiza de manera clásica, o sea por tratamiento del ácido en solución alcohólica de una sal alcalina o alcalinotérrea, con evaporación

consecutiva del disolvente.

EJEMPLO 18

Sal sódica del ácido 3-cloro-4-aliloxifenilacético

A 22,6 g de ácido 3-cloro-4-aliloxifenilacético en 100 cc de metanol anhidro se añaden 4 g de sosa en 200 cc de metanol anhidro. Se evapora el metanol en vacio, se agita el residuo con 100 cc de éter anhidro, se filtra y se seca en vacio.

De manera semejante se preparan las sales alcalinas o alcalinotérreas de los diversos ácidos según este invento.

Por lo que atañe a las sales amínicas de los ácidos según este invento, se trata con la amina deseada una solución del ácido en cuestión en un disolvente no polar.

EJEMPLO 19

4-aliloxi-3-clorofenilacetato de butilamina

Se disuelven 150 g de ácido 4-aliloxi-3-clorofenilacético en 500 cc de éter anhidro, Se añaden gota a gota 50 g de n-butilamina mientras se agita enérgicamente, a la temperatura ordinaria. Se filtra el precipitado y, lavando éste con éter, se obtienen 190 g; punto de fusión: 98-100ºC (éter/metanol).

EJEMPLO 20

4-aliloxi-3-clorofenilacetato de etanolamina

Se disuelven 160 g de ácido 4-aliloxi-3-clorofenilacético en 500 cc de éter anhidro. Se añade gota a gota el equivalente de etanolamina, mientras se agita enérgicamente. Filtrando

la sal y lavándola con éter, se obtienen 173 g; punto de fusión: 73-74,5ºC (éter/metanol)

Del mismo modo se preparan:

4-aliloxi-3-clorofenilacetato de trietanolamina

Punto de fusión: 82-83ºC (éter/metanol)

4-aliloxi-3-clorofenilacetato de ciclohexilamina

Punto de fusión: 133-134,5ºC (éter/metanol)

4-aliloxi-3-clorofenilacetato de beta-feniletilamina

Punto de fusión: 101-102ºC (éter/metanol)

4-aliloxi-3-clorofenilacetato de n-dietilamino-etanol

Punto de fusión: 54-56ºC (éter/metanol)

4-aliloxi-3-clorofenilacetato de papaverina

4-aliloxi-3-clorofenilacetato de codeina

Los ácidos de este invento y sus sales tienen escasa toxicidad y resultan interesantes como productos farmacéuticos, particularmente como agentes antiinflamatorios, analgésicos, antipiréticos y antiespasmódicos.

Estas propiedades de los nuevos ácidos se destacan a continuación.

Los valores DL_{50} de toxicidad se indican en mg/kg de peso del cuerpo en el ratón, con administración por vía oral; las cifras entre paréntesis idican los límites de confianza al 95%.

Los ensayos referentes al poder analgésico se efectuaron por el método de Siegmund (véase E. Siegmund, R. Cadmier y G. Lu, Proc. Soc. exp. Biol., N.Y. 95: 729, 1957) y por el método de Randall y Selitto (véase Arch. int. Pharmacodyn, 111, 409,

1957).

El método de Siegmund da los resultados para el índice DE_{50} en mg/kg, mientras las cifras entre paréntesis indican los límites de confianza al 95%. El método de Randall y Selitto indica en granos el aumento máximo del umbral del dolor.

TABLA

R_1	R_2	R_3	LD_{50}	Analgesis	
				Siegmund	Randall y Selitto
Alilo	Cl-	H	1100 (815-1485)	25(17-38)	110-400
Alilo	CH_3-	H	850 (556-1301)	140(95-206)	108-400
Alilo	CH_3O-	H	2250(1730-2925)	102(66-158)	33-400
Alilo	Cl-	CH_3-		30(20-45)	-
Alilo	F-	H		22,5(15-33,5)	-
Alilo	Br-	CH_3-		75(47-120)	64-400
Alilo	Cl-	Cl-	975(757-1257)	-	-
Alilo	CH_3-	CH_3-	1425(1207-1681)		
Crotilo	CH_3-	H		>400	13-400
Crotilo	Cl-	H		73(51-104)	-
Crotilo	F-	H		± 98	
Crotilo	C_2H_5O-	H	1825(1351-2463)		
Propargilo	Cl-	H	-	66(45-97)	117-400
Propargilo	CH_3-	H	920(752-1168)	310(207-465)	191-400
Propargilo	CH_3O-	H		102(51-204)	153-400

R_1	R_2	R_3	LD_{50}	Analgesis Siegmund	Analgesis Randall y Selitto
Propargilo	Br-	CH_3-	960(653-1411)	47(26-85)	
Propargilo	F-	H		22,5(14,2-35,6)	
Propargilo	C_2H_5O-	H	± 2350		
Propargilo	CH_3-	CH_3-	1425(1168-1738)		
n-propilo	Cl-	H	1160(947-1421)	37(26-52,5)	
Isopropilo	Cl-	H	1400(1120-1750)		
Metalilo	Cl-	H	>4000	72(53-97)	
Metalilo	F-	H	920(613-1380)	42(19-92)	
	Testigos				
	Aspirina			76(46,8-120)	125
	Fenacetina			94(63-141)	53
	Propoxifeno			30,5(21,5-43,3)	311
	Codeina			17(11,3-25,5)	-
	Aminopirina			110(71-171)	83

La actividad antiinflamatoria puede determinarse por el método de Benitz y Hall (Arch. int. Pharmacodyn, 144; 1-2, 185, 1963) que da la reducción de peso de un absceso provocado por la carragenina.

5. Si se considera que, según este método, la fenilbutazona, bien conocida como agente antiinflamatorio, tiene un valor de 1, el ácido 3-metil-4-aliloxifenilacético tiene, a título de ejemplo,

un valor comparativo de 0,5.

Por lo que atañe a la actividad antipirética, si se considera que la aspirina tiene un valor de 1, la actividad en este aspecto del ácido 3-cloro-4-aliloxifenilacético es de 4 a 5, y la del ácido 3-metil-4-aliloxifenilacético, de 2.

Los ácidos y las sales según este invento pueden administrarse solos o en combinación con otros productos farmacéuticos que tengan actividad semejante o diferente.

Los nuevos compuestos según este invento se utilizarán de preferencia en forma de comprimidos o de líquidos para inyección.

A título de la utilización del ácido 3-cloro-4-aliloxifenilacético en forma de comprimidos, puede utilizarse la composición siguiente:

Acido	500 mg
Aerosil comp.	40 mg
Avicell	210 mg
	750 mg.

El ácido y el Aerosil se comprimen y luego se vuelven a triturar y calibrar, para mezclarlos a continuación con el Avicell. Se puede añadir también cierto porcentaje de etil-vainillina para compensar el mal olor.

Para la utilización de la sal etanolamínica del ácido 3-cloro-4-aliloxifenilacético en forma de líquido inyectable, se puede prever la composición siguiente:

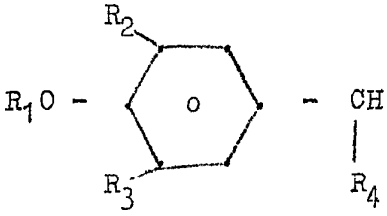
Sal de ácido	0,166 g/ml
Xilocaina	0,010 g/ml
Alcohol bencílico	0,015 g/ml.

= . =

N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la patente belga nº 704.368 (nº PV. 48.911) del 27 de septiembre de 1967 y de la demanda de patente belga nº PV. 61.764 del 1 de agosto de 1968.

1.- Procedimiento para la preparación de ácidos fenilacéticos substituídos, esencialmente ácidos p-alquiloxi-, p-alqueniloxi-, p-alquiniloxi- y p-cicloalqueniloxi-fenilacéticos substituidos, representados por la fórmula I:

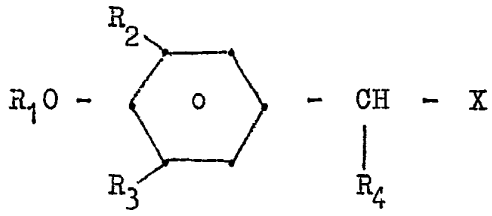


(I)

en la que: R_1 representa un radical alquílico, lineal o ramificado, de C_2 - C_8, un radical alquenílico, lineal o ramificado, de C_2 - C_4, un radical alquinílico de C_3 - C_4 o un radical cicloalquenílico de C_5 - C_6; R_2 y R_3 representan cada uno un radical alquílico, lineal o ramificado, de C_1 - C_3, un radical alquenílico inferior de C_2 - C_4, un radical alcoxílico inferior

de C_1 - C_4 o un halógeno y pueden ser idénticos o diferentes, además de que uno de ellos puede ser hidrógeno; y R_4 representa hidrógeno o un radical alquílico inferior, lineal o ramificado, de C_1 - C_4,

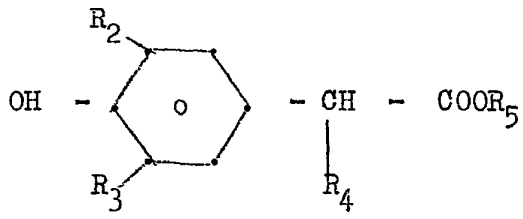
caracterizado por hidrolizarse un compuesto de la fórmula II:



(II)

en la que R_1, R_2, R_3 y R_4 tienen el mismo significado que se ha expuesto antes, mientras que X representa la función nitrilo - CN o la función éster - $COOR_5$ (donde R_5 representa un alquilo inferior).

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que el compuesto (II) en el que X representa la función éster - $COOR_5$ se obtiene partiendo de un éster de ácido p-hidroxifenilacético de la fórmula III:



(III)

donde R_2, R_3, R_4 y R_5 tienen el significado que se les ha atribuido antes,

éster que se alquila en posición para por medio de un haluro de alquilo, de alquenilo, de alquinilo o de cicloalquinilo, y el éster así obtenido se hidroliza a continuación para convertirlo en el ácido deseado.

3.- Procedimiento según las reivindicaciones precedentes, para la preparación de las sales alcalinas y alcalinotérreas de los ácidos p-alquiloxi-, p-alqueniloxi-, p-alquiniloxi- y p--cicloalqueniloxi-fenilacéticos substituidos de la fórmula (I), caracterizado porque el ácido fenilacético substituido apropiado, en solución alcohólica, se trata con una solución alcohólica de una sal alcalina o alcalinotérrea y luego se evapora el disolvente.

4.- Procedimiento según las reivindicaciones precedentes, para la preparación de las sales amínicas de los ácidos p-alquiloxi-, p-alqueniloxi-, p-alquiniloxi- y p-cicloalqueniloxi-fenilacético substituidos de la fórmula (I), caracterizado por tratarse con la amina deseada una solución del ácido en cuestión en un disolvente no polar.

5.- Procedimiento para la preparación de ácidos fenilacéticos substituidos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de treinta y tres hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a [illegible] 1968

nt.

Fdo. Pp.

Firmado: JOSE RODRIGUEZ