



360.512

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

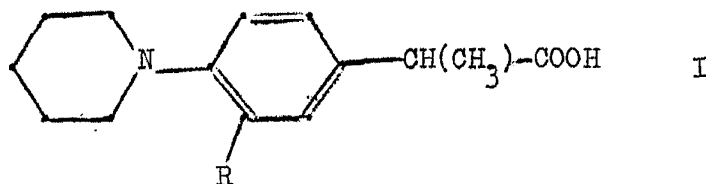
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS 4-PIPERIDINO-ALFA-METILFENILACETICOS", a favor de la firma alemana E. MERCK AKTIENGESELLSCHAFT, residente en DARMSTADT (Alemania),

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Se ha hallado que los ácidos 4-piperidino-alfa-metilfenilacéticos de la fórmula general I

5.



en la que

R significa F, Cl, Br o CH₃

10. poseen una acción antiflogística sobresaliente, que está acompañada de una acción analgésica y antipirética.

**POOR
QUALITY**

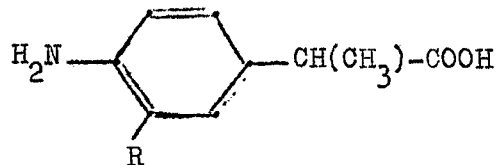


Así resultan, por ejemplo en comparación al Ibufenac (ácido p-isobutil-fenilacético) antiflogístico constitucionalmente similar en el ensayo de eritema ultravioleta en cobayos, las relaciones de acción siguientes:

5.	Substancia	Relación de acción
	Substancia de comparación Ibufenac	1
	ácido 3-cloro-4-piperidino-alfa-metilfenilacético	300 - 500
10.	ácido 3-fluor-4-piperidino-alfa-metilfenilacético	300 - 500
	ácido 3-bromo-4-piperidino-alfa-metilfenilacético	300 - 500
	ácido 3, alfa-dimetil-4-piperidinofenilacético.	100 - 200

15. Además los productos del procedimiento poseen aproximadamente la misma toxicidad aguda que la substancia de comparación.

20. El objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de ácidos 4-piperidino-alfa-metilfenilacético de la fórmula general I, caracterizado porque un ácido 4-amino-alfa-metilfenilacético de la fórmula II



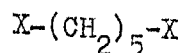
II

25.



= 3 =

se trata con un compuesto de la fórmula



III

en donde

5. X significa Cl, Br, J o p-toluensulfoniloxi.

10. La reacción puede realizarse en ausencia o de preferencia en presencia de un disolvente. Como disolventes pueden entrar en consideración por ejemplo alcoholes alifáticos inferiores con de preferencia hasta 6 átomos de carbono, como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, alcohol n-amílico, alcohol isoamílico, además etilenglicol, benceno, tolueno, cloroformo, tricloroetileno, diclorobenceno, tetrahidrofurano, dioxano o dimetilformamida.

15. La adición de una base, por ejemplo de un hidróxido o de un carbonato de metal alcalino, como hidróxido potásico o sódico, carbonato potásico o sódico, o una amina terciaria, como trietilamina o piridina, es ventajosa aun cuando no se requiera incondicionalmente. Cuando se adiciona una de tales bases, también se puede trabajar en medio acuoso o acuoso-alcohólico; los ácidos de la fórmula II se presentan entonces como sal sódica o potásica acuosoluble. Las temperaturas reaccionales se encuentran entre 0 y 200°, de preferencia entre 60 y 110°. En especial se puede trabajar a la temperatura de ebullición
- 20.
- 25.



= 4 =

del disolvente utilizado. Los tiempos reaccionales se encuentran entre 1 y 24 horas. Asimismo es posible realizar la reacción bajo presión (hasta 200 atmósferas).

5. Una forma de realización en especial ventajosa del procedimiento consiste en que lejía de sosa acuosa (aproximadamente 10 - 20%) se adiciona a gotas a una mezcla hirviente de los compuestos II y III en suspensión acuosa y a continuación todavía se hierve durante algunas horas para llegar al final de la reacción. Como reacción secundaria puede esterificarse el grupo COOH en el compuesto de partida de la fórmula II; el éster así originado se saponifica de nuevo convenientemente mediante ebullición subsiguiente con álcali acuoso o alcohólico.
- 10.

15. Para la elaboración se regula convenientemente a un valor de pH entre aproximadamente 4 y 7, de preferencia a un pH de 5,7 - 5,9, se extrae con acetato etílico, cloroformo u otro disolvente apropiado no miscible en agua y el producto de la fórmula I se aísla en forma usual del extracto.

20. Las materias de partida de la fórmula II pueden obtenerse por ejemplo, mediante hidrólisis de los cianuros 4-acetamido-alfa-metilbencénicos correspondientes.

Los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse en la medicina humana o veterinaria como medicamentos, en



mezcla con vehículos para medicamento usuales.

EJEMPLO 1

- 2 gramos de ácido 3-cloro-4-amino-alfa-metilfenilacético [punto de fusión 114 - 115°; obtenidos a partir de
5. cianuro 4-nitro-alfa-metilbencénico (punto de fusión 76°) mediante hidrogenación catalítica para formar cianuro 4-amino-alfa-metilbencílico (punto de ebullición 140-145°/0,4 mm), acetilación para formar cianuro 4-acetamido-alfa-metilbencílico (punto de fusión 84°), cloración para formar
10. cianuro 3-cloro-4-acetamido-alfa-metilbencílico (punto de fusión 74 - 75°) o hidrólisis con ácido clorhídrico al 25%] se suspenden en 20 cc de agua, se trata con 5 gramos de 1,5-dibromopentano (o sulfonato 1,5-pentandiol-bis-p-toluénico) y se calienta hasta ebullición. En el término
15. de 20 minutos se adiciona a gotas una solución de 2,4 gramos de hidróxido sodico en 20 cc de agua, se hierve todavía durante 3 horas, se extrae con éter y el extracto se seca sobre sulfato sódico. Se filtra, lo filtrado se concentra y el residuo oleoso se hierve con una solución de 2 gramos
20. de hidróxido potásico en 35 cc de etanol durante 2 horas. Se concentra de nuevo, el residuo se trata con agua, se lava con éter y se adiciona a la solución acuosa de ácido clorhídrico hasta un pH de 5,7 - 5,9. Se extrae de nuevo con éter, se seca sobre sulfato sódico, se concentra y se obtiene
25. ácido 3-cloro-4-piperidino-alfa-metilfenilacético, punto



de fusión 106 - 107° (en éter diisopropílico).

EJEMPLO 2

5. 1,8 gramos de ácido 3-fluor-4-amino-alfa-metil-fenilacético se hierven bajo agitación durante 24 horas en 25 cc de n-butanol con 3,5 gramos de 1,5-dicloropentano y 2,8 gramos de K_2CO_3 finamente pulverizado. Se succiona, se lava con n-butanol y lo filtrado se concentra. El residuo se hierve durante 2 horas con 25 cc de lejía potásica acuosa al 10%. Se trabaja como en el ejemplo 1 y se obtiene
10. ácido 3-fluor-4-piperidino-alfa-metil-fenilacético, punto de fusión 97 - 98° (en ciclohexano).

EJEMPLO 3

15. 2,44 gramos de ácido 3-bromo-4-amino-alfa-metil-fenilacético [punto de fusión 114 - 115°, obtenible a partir de cianuro 4-acetamido-alfa-metil-bencílico mediante bromación en agua a 70° para formar cianuro 3-bromo-4-acetamido-alfa-metil-bencílico (punto de fusión 85°) y a continuación saponificación con ácido clorhídrico concentrado hirviente] y 5 gramos de 1,5-diiodopentano se hier-
20. ven durante 12 horas junto con 1,1 gramos de carbonato sódico en 25 cc de tolueno. Se filtra, se concentra, se hierve el residuo oleoso con lejía potásica etanólica como en el Ejemplo 1 y se elabora como en el Ejemplo 1.



Se obtiene ácido 3-bromo-4-piperidino-alfa-metil-fenilacético de punto de fusión 115 - 116° (en éter diisopropílico).

EJEMPLO 4

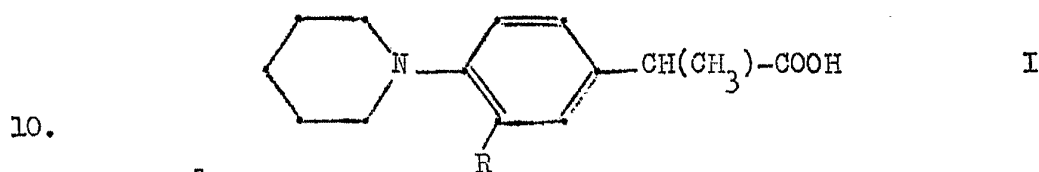
5. 9 gramos de ácido 3,alfa-dimetil-4-amino-fenilacético [punto de fusión 135°; obtenible a partir de n-xileno sobre bromuro m-metilbencílico, cianuro m-metilbencílico, éster etílico del ácido m-tolilcianoacético, éster etílico del ácido alfa-metil-alfa-m-tolil-cianoacético y alfa-m-tolilpropionitrilo (punto de ebullición 120 - 121°/13 mm), que se nitra en posición 4, se reduce para formar cianuro 3-metil-4-amino-alfa-metil-bencílico y se saponifica con ácido clorhídrico concentrado] y 12 gramos de 1,5-dibromopentano se calientan a 100° durante 2 horas y tras el enfriado se trata con éter y agua. Se separa, la fase acuosa se regula a un pH de 6 y se extrae con cloroformo. Se filtra tras el secado sobre sulfato sódico, se concentra y se obtiene ácido 3,alfa-dimetil-4-piperidino-fenilacético de punto de fusión 99° (en éter diisopropílico/hexano).
- 10.
- 15.



N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones.

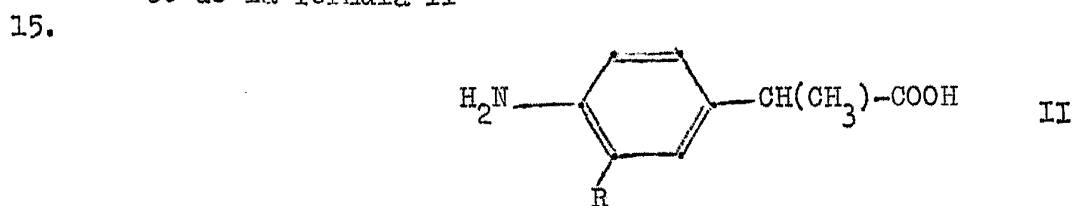
- 1.- Procedimiento para la preparación de ácidos 4-piperidino-alfa-metilfenilacéticos de la fórmula general I



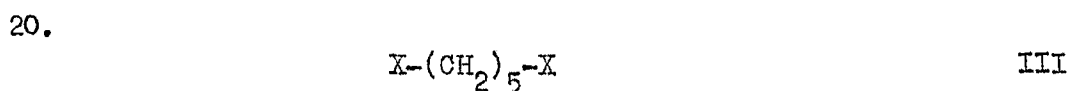
en la que

R significa F, Cl, Br o CH₃

caracterizado porque un ácido 4-amino-alfa-metilfenilacético de la fórmula II



se trata con un compuesto de la fórmula III



en la que X significa Cl, Br, J o p-toluensulfoniloxi.



2. Procedimiento para la preparación de ácidos
4-piperidino-alfa-metilfenilacéticos.

Según se describe y reivindica en la presente
memoria descriptiva que consta de 9 hojas foliadas y escritas
5. a máquina por una sola cara.

Madrid, a

21 NOV 1968

p.a.

Firmado: JOSE RODRIGUEZ