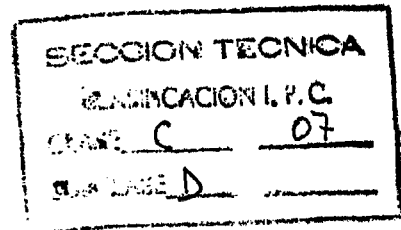


Case 4-2814<sup>+</sup>

366.544



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



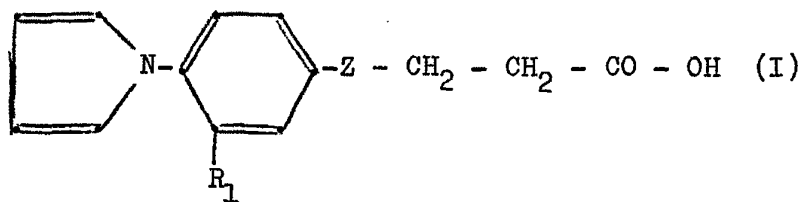
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS FENILACÉTICOS SUBSTITUIDOS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA /(Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

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

Los ácidos fenilalcanicos sustituidos que corresponden a la fórmula general I,



10. en la que

Z significa el grupo  $-\text{CH}_2-$  o  $-\text{CO}-$ ,

$\text{R}_1$  significa hidrógeno o un átomo de halógeno hasta el número atómico 35,



y sus sales con bases inorgánicas u orgánicas no se conocían hasta el presente.

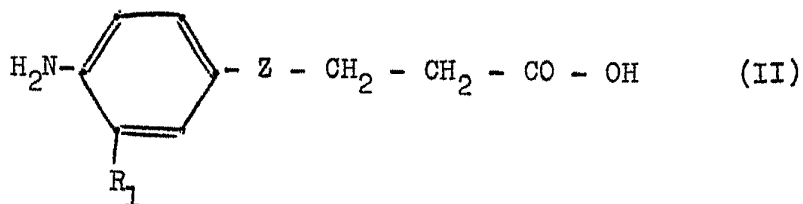
Como ahora se ha encontrado, estas nuevas materias poseen propiedades valiosas farmacológicamente, en especial

5. actividad analgésica, antiflogística y antipirética con índice terapéutico favorable. La actividad analgésica de los nuevos ácidos carboxílicos de la fórmula general I y sus sales se puede mostrar por ejemplo en el ratón según el método descrito por E. Siegmund, R. Cadmus y G. Lu, Proc.Soc.Exp.Biol.Med.
10. 95, 729 (1957), en el que se comprueba la dosis de sustancia necesaria para evitar el síndrome activo por inyección intraperitoneal de 2-fenil-1,4-benzoquinona. La actividad antiflogística se muestra por ejemplo en ratas en el ensayo de edema bolus alga según G. Wilhelmi, Jap. J. Pharmacol.
15. 15, 187 (1965). Los nuevos ácidos alcánicos substituidos que corresponden a la fórmula general I y sus sales tolerables farmacéuticamente con bases inorgánicas y orgánicas son apropiados como materias activas para medicamentos utilizables oral, rectal o parentéricamente para aliviar y eliminar dolores
20. de orígenes diferentes y para el tratamiento de enfermedades reumáticas y otras de tipo inflamatorio.

Para la preparación de los nuevos ácidos alcánicos substituidos y sus sales que corresponden a la fórmula general



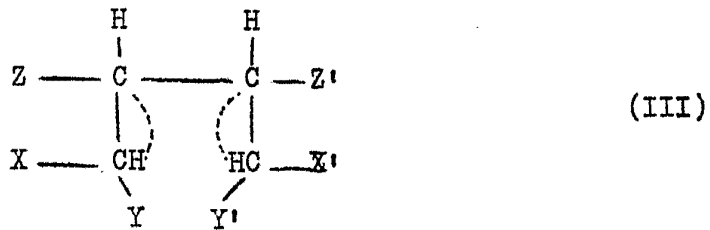
I, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II,



en la que

$R_1$  y Z tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

- o una sal del mismo con aldehído succínico monómero o polímero
10. o un derivado funcional apto para reacción abierto/cíclico del aldehído succínico monómero y en caso deseado un ácido obtenido de la fórmula general I se transforma en una sal con una base inorgánica u orgánica. El aldehído succínico se utiliza o en la forma monómera, que se libera inmediatamente
15. antes de la reacción o a partir de un derivado funcional o se obtiene mediante destilación de formas polímeras, o en una modificación polímera [véase. C. Harries, Ber. 35, 1183-1189 (1902)]. Como derivados funcionales del aldehído succínico monómero se utiliza en especial acetales, acilales, ésteres
20. alga-halogenados, éteres enólicos o ésteres enólicos abiertos o cíclicos que corresponden a la fórmula general III,



5. en la que
- X y X' significan, independientemente entre sí, radicales de las fórmulas R-O- y R-CO-O-, en las que R representa un radical de hidrocarburo eventualmente sustituido por halógeno, además
10. átomos de cloro o de bromo, o X' significa junto con Y' asimismo el radical oxo = O,
- Y e Y' significan, independientemente entre sí, radicales de las fórmulas previamente definidas R-O- o R-CO-O- o ambas juntas significan el radical epoxi-O-, o cada una junto con Z o bien Z', un enlace adicional que corresponden a las líneas de trazos, y
15. Z y Z' significan átomos de hidrógeno, a no ser que tengan la significación precitada,
20. en presencia o ausencia de un diluyente o de un agente de condensación.

De los compuestos de la fórmula general III, que pueden utilizarse en lugar del aldehído succínico, se citan en calidad de ejemplos de derivados de cadena abierta



- del aldehído succínico monómero, sus acetales, como por ejemplo mono-dietilcetal de aldehído succínico, bis-dimetil acetal de aldehído succínico, bis-dietilacetal de aldehído succínico, los acilales, como 1,1-diacetato de aldehído succínico (4,4-diacetoxi-butiraldehído), los éteres enólicos, como 1,4-difenoxi-butadieno, los ésteres enólicos, como 1,4-dicetoxi-butadieno. Los compuestos de la fórmula general III, en la que Y e Y' forman juntas el radical epoxi, son derivados formales del tetrahidrofurano, que, según cada
5. significación de X y X', reaccionan como los acetales o acilales del aldehído succínico o bien como éteres alfa-halogenados de cadena abierta. Tales compuestos son por ejemplo, los 2,5-dialcoxi-tetrahidrofuranos y derivados, como 2,5-dimetoxi-, 2,5-dietoxi-, 2,5-dipropoxi-, 2,5-dibutoxi-, 15. 2,5-bisaliloxi-, 2,5-bis-(2-cloroetoxi)-, 2,5-difenoxi- y 2,5-bis-(3,4-xililoxi)-tetrahidrofurano, además 2,5-diaciloxi-tetrahidrofurano, como 2,5-diacetoxi-tetrahidrofurano, así como 2,5-dihalógeno-tetrahidrofuranos, como 2,5-dicloro-tetrahidrofurano y 2,5-dibromo-tetrahidrofurano, y por último
20. asimismo compuestos, que incluyen simultáneamente dos tipos, como 2-cloro-5-(2-cloroetoxi)-tetrahidrofurano y 2-aliloxi-5-cloro-tetrahidrofurano.
- Como medio para la reacción de acuerdo con la invención es apropiado en la utilización del aldehído succínico
25. libre o bien liberado in situ, cualquier disolvente, en el



- que éste es soluble, por ejemplo, agua, metanol, acetanol o ácido acético. Los acetales y acilales del aldehído succínico, así como los derivados cíclicos del tipo del acetal se hacen reaccionar con ventaja en ácido acético como disolvente y agente de condensación, o en presencia de dosis catalíticas
5. de un agente de condensación ácido, como ácido p-toluensulfónico, en presencia o ausencia de un disolvente o diluyente orgánico inerte, como por ejemplo xileno, tolueno, o-dicloro benceno o acetonitrilo. La reacción de compuestos de la fórmula general III, en la que X y/o X' son átomos de halógeno, se efectúa por ejemplo en disolventes orgánicos inertes, como cloroformo o los precitados. La temperatura reaccional se encuentra de preferencia entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición del disolvente o diluyente utilizado, para lo cual puede entrar en consideración la zona ,más inferior en especial para los compuestos halogenados citados en último lugar.
- 10.
- 15.

De las materias de partida de la fórmula general II son conocidas el ácido 4-(p-aminofenil)-butírico y el ácido 3-(p-aminobenzoil)-propiónico. Los ácidos 4-(4-amino-3-halogenofenil)-butíricos, como el ácido 4-(4-amino-3-clorofenil)-butírico, son preparables a partir del ácido 4-(p-acetamido-fenil)-butírico asimismo conocido mediante halogenación, por ejemplo cloración por medio de ácido clorhídrico y un clorato alcalino, y a continuación hidrólisis.

20.



Como sales preparables en caso deseado de ácidos alcánicos substituidos de la fórmula general I se citan por ejemplo las sales sódicas, potásicas, líticas, magnésicas, cálcicas y amónicas, así como sales con etilamina, trietilamina, 2-amino

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

Los nuevos ácidos fenilalcánicos substituidos de la fórmula general I y sus sales se administran peroral, rectal o

10. parentéricamente como se ha citado previamente. Las dosis diarias oscilan entre 50 y 3.000 mg para pacientes adultos. Formas unitarias de dosis apropiadas, como grageas, tabletas, supositorios o ampollas contienen como materia activa de preferencia 10-500 mg de un compuesto de la fórmula general I o
15. de una sal de uno de los ácidos libres que caen bajo esta fórmula con una base inorgánica u orgánica, tolerable farmacéuticamente. De los ácidos de la fórmula general I, en los que  $R_1$  es un grupo metílico o etílico, y de las sales correspondientes
20. puede utilizarse como materia activa no solamente el racemato sino también un enantiómero ópticamente activo.

En las formas unitarias de dosis para la administración peroral el contenido de materia activa asciende de preferencia de 10% a 90%. Para la preparación de tales formas

25. unitarias de dosis se combina la materia activa por ejemplo con



- vehículos sólidos, en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita o manita; almidones, como almidón de patata, almidón de maiz o amilopectina, además polvo de laminaria o polvo de pulpa cítrica; derivados de celulosa o gelatinas, eventualmente bajo adición de deslizantes, como estearato magnésico o cálcico, o polietilenglicoles, para formar tabletas o núcleos de gragea. Estas últimas se recubren por ejemplo con soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener todavía por ejemplo 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 de materia activa diferentes. Como otras formas unitarias de dosis orales son apropiadas las cápsulas partidas de gelatina así como las cápsulas cerradas, blandas de gelatina y un plastificante, como glicerina. Las primeras contienen la materia activa de preferencia como granulado, eventualmente 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 se disuelve o suspende la materia activa de preferencia en líquidos apropiados, como polietilenglicoles líquidos, en donde se puede adicionar asimismo estabilizadores.
- Como formas unitarias de dosis para la administración rectal pueden entrar en consideración por ejemplo supo-
- 5.
  - 10.
  - 15.
  - 20.
  - 25.



- sitorios, que constan de una materia activa con una masa de base para supositorios de triglicéridos naturales o sintéticos (por ejemplo manteca de cacao), polietilenglicoles o alcoholes grasos superiores apropiados, y cápsulas rectales de gelatina,
5. que contienen una combinación de materia activa con polietilenglicoles.

- Las ampollas para la aplicación parentérica, en especial intramuscular o intravenosa contienen por ejemplo una solución acuosa de 0,5-5% de una sal acuosoluble, tolerable farmacéuticamente, de un ácido de la fórmula general I.
- 10.

Como otras formas de aplicación parentérica pueden entrar en consideración para la aplicación percutánea, por ejemplo lociones, tinturas o ungüentos elaborados con materias auxiliares apropiadas.

15. Las prescripciones siguientes aclaran en detalle la preparación de formas de aplicación diferentes.

- a) 1000 gramos de materia activa, por ejemplo ácido 4-[3-cloro-4-(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, 10 gramos de estearato magnésico y 20 gramos de anhídrido silícico altamente disperso y la mezcla se prensa para formar 10.000 tabletas de 200 mg de peso y 100 mg de contenido de materia
- 20.
- 25.



activa cada una, que puede proveerse en caso deseado con henduras de partición para afinar la dosificación.

- b) 200 gramos de materia activa, por ejemplo ácido 4-[p-(1-pirril)-fenil]-butírico, se mezclan a fondo con 16
5. gramos de almidón de maíz y 6 gramos de anhídrido silícico altamente disperso. 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).
10. El granulado se seca durante unas 14 horas y luego se sacude por un tamiz III-IIIa. Luego se mezcla con 16 gramos de almidón de maíz, 16 gramos de talco y 2 gramos de estearato magnésico y se prensa para formar 1.000 núcleos de gragea. Estas se recubren con un jarabe concentrado de 2 gramos de laca, 7,5 gramos de goma arábiga, 0,15 gramos de colorante y 2 gramos de anhídrido silícico altamente disperso, 25
15. 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.
20. c) 50,0 gramos de ácido 4-[p-(1-pirril)-fenil]-butírico se disuelven en una mezcla de 218 cc de lejía de sosa ln y 500 cc de agua hervida, exenta de pirógenos y la solución se completa con la misma agua a 2.000 cc. La solución se filtra, se llenan 1.000 ampollas de 2 cc y se esteriliza.
25. Una ampolla de 2 cc contiene 50 mg de ácido 4-[p-(1-pirril)-



fenil]-butírico como materia activa en forma de la sal sódica.

d) 50 gramos de ácido 4-[3-cloro-4-(1-pirril)-fenil]-butírico y 1950 gramos de masa de base para supositorios finamente molida (por ejemplo crema de cacao) se mezcla

5. a fondo y luego se funden. A partir de la masa fundida obtenida homogénea mediante agitación se cuelan 1.000 supositorios de 2,0 gramos. Contienen 50 mg de materia activa cada uno.

- e) 60,0 gramos de monoestearato de polioxietilensorbitan, 30,0 gramos de monoestearato de sorbitan, 150,0 gramos de aceite de parafina y 120,0 gramos de alcohol estearílico se funden conjuntamente, se adicionan 50,0 gramos de ácido 4-[p-(1-pirril)-fenil]-butírico (finamente pulverizado) y se emulsiona conjuntamente con 590 cc de agua precalentada a 40°. La emulsión se agita a temperatura ambiente hasta la solidificación y se llenan tubos.
- 10.
- 15.

- 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

- 19,9 gramos de ácido 4-(p-aminofenil)-butírico [L.R. Moffet y H.W. Vaughan, J. Org. Chem. 25, 1238 (1960)], 14,6 gramos de 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurano y 31 cc de ácido acético glacial se mezclan y se hierve a reflujo durante 10 minutos. La mezcla reaccional caliente se vierte en 150 cc de agua, la suspensión originada se enfría a 20°, el precipitado se filtra, se lava dos veces con 50 cc de agua cada vez y se seca a 80°. El ácido 4-[p-(1-pirril)-fenil]-butírico bruto, obtenido, es un polvo pardo que funde a 103-110°. Tras recristalización repetida, primero en cloruro metilénico y luego en metanol-agua, se obtiene sustancia pura de punto de fusión 113-114°. Reacción de Ehrlich para pirroles positiva.

EJEMPLO 2

15. 16,5 gramos de ácido 4-(4-amino-3-clorofenil)-butírico bruto (véase más abajo) y 10,2 gramos de 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurano se hierven a reflujo durante 40 minutos en 22 cc de ácido acético glacial. Luego, la mezcla reaccional se enfría a temperatura ambiente y se disuelve en 300 cc de éter.
20. La solución etérea se decanta de subproductos algo pegajosos, y se lava primero con 55 cc de ácido clorhídrico 3-n y dos veces con 25 cc de ácido clorhídrico 1-n cada vez. Luego, la



- solución etérea se extrae con 220 cc de lejía de sosa l-n, la fase de éter se desecha y la fase acuosa se lava dos veces con 200 cc de éter. Luego, la fase acuosa se acidula con 80 cc de ácido clorhídrico 3-n y a continuación se extrae primero con 200 cc y luego con 100 cc de éter. La solución etérea se concentra hasta sequedad y el residuo se destila al alto vacío, con lo cual se obtiene el ácido 4-[4-(1-pirril)-3-clorofenil]-butírico de punto de ebullición 177°/0,07 Torr, punto de fusión 58-60°,  $n_D^{25} = 1,5803$ . Reacción de Ehrlich positiva.
- 5.
- 10.

El ácido 4-(4-amino-3-clorofenil)-butírico necesario como materia de partida se prepara como sigue:

- a) 40,0 gramos de ácido 4-(p-acetamido-fenil)-butírico [M,N. Bogdanov et. al., Vysokomolekul. Soedin. 3, 1326 (1961)]
15. se suspenden en una mezcla de 70 cc de ácido acético y 75 cc de ácido clorhídrico concentrado. Bajo fuerte agitación se adiciona a gotas a -10° en el término de 45 minutos una solución de 7,0 gramos de clorato sódico en 8,5 cc de agua. La suspensión obtenida se calienta a 0° y se agita durante 15 minutos a esta temperatura. Luego se adiciona 50 cc de ácido
20. clorhídrico y la mezcla se hierve durante 2 horas a reflujo. La solución reaccional se concentra hasta sequedad en baño maría (100°) bajo 10 Torr. El residuo se disuelve en agua lo más posible, se filtra de lo no disuelto y el género del
25. filtro se lava dos veces con 20 cc de agua cada vez. Lo fil-



trado y el agua de lavado se reúnen y se lleva a un pH de 4 mediante adición de lejía de sosa 3-n. La dispersión obtenida se extrae con éter, la solución de éter se seca y concentra, con lo cual se obtiene 30,5 gramos de producto bruto oleoso.

5. Este se disuelve en 100 cc de lejía de sosa 3-n y la solución se lava dos veces con 100 cc de éter en conjunto. Tras acidulado con 65 cc de ácido clorhídrico concentrado se extrae la fase acuosa 4 veces con 100 cc de éter cada vez y luego se lleva a un pH 3 mediante adición de lejía de sosa 3-n (130 cc()).
10. El aceite que precipita se disuelve mediante extracción con tres porciones de 150 cc de éter cada vez. Las soluciones de éter reunidas se secan sobre sulfato magnésico y se concentran hasta sequedad. Permanecen 19,3 gramos (50% del valor teórico) de ácido 4-(4-amino-3-clorofenil)-butírico bruto de punto de
15. fusión 65-69°, que puede hacerse reaccionar directamente. Tras varias cristalizaciones, primero en agua y metanol y luego en benceno-ciclohexano, se obtiene sustancia pura al análisis de punto de fusión 70-74°.

### EJEMPLO 3

20. 18,9 gramos de ácido 3-(p-aminobenzoil)-propiónico [véase J.Am.Chem.Soc. 67, 2264 (1945)], 12,9 gramos de dimetoxi-tetrahidrofurano y 41 cc de ácido acético glacial se mezclan y se hierven a reflujo durante 15 minutos. La mezcla



- reaccional caliente se enfría y se deja reposar durante unas 15 horas. Los cristales precipitados, pardo amarillentos oscuros se filtran, se lavan dos veces con 15 cc de ácido acético cada vez, luego con 15 cc de metanol y 30 cc de éter y
5. se seca a 70°. El ácido 3-[p-(1-pirril)-benzoil]-propiónico obtenido se funde en el tubo de evacuado a 191-193°. La recrystalización en isopropanol bajo decoloración con carbón activo produce cristales blancos de punto de fusión 193-194°. La substancia de reacción de Ehrlich positiva y una precipitación rojo anaranjada con dinitrofenilhidracina en ácido clorhídrico.
- 10.

#### EJEMPLO 4

- 2,95 gramos de ácido 4-[p-(1-pirril)-fenil]-butírico se disuelven en 13 cc de lejía de sosa l-n. La solución se
15. filtra y se concentra en vacío de trompa de agua. El residuo recrystaliza en metanol. Se obtiene la sal sódica del ácido 4-[p-(1-pirril)-fenil]-butírico de punto de fusión 263-267°.

#### EJEMPLO 5

- 4,3 gramos de ácido 4-(4-amino-3-cloro-fenil)-butírico
20. (véase ejemplo 2a) y 3,8 gramos de 2,5-diacetoxi-tetrahydrofurano se hierven a reflujo durante 1 hora en 10 cc de ácido acético glacial. La mezcla reaccional se concentra luego a



10 Torr y el residuo se destila en el tubo de bolas. El ácido 4-[3-cloro-4-(1-pirril)-fenil]-butírico destila a 180° de temperatura de baño bajo 0,01 Torr. Tras recristalización en isopropanol funde el ácido a 58-60°.

5. EJEMPLO 6

1,9 gramos de 2,5-diacetoxi-tetrahydrofurano se deslien con 10 cc de ácido clorhídrico 0,1-n hasta que se origina una solución homogénea (unos 15 minutos). Esta solución de aldehído succínico se adiciona a una solución de 1,8  
10. gramos de ácido 4-(p-aminofenil)-butírico y 0,9 gramos de hidróxido sódico en 12 cc de agua y se deja reposar durante 2 horas a 20°. Luego, la mezcla reaccional se hierve a reflujo durante 1 hora, se enfría, se filtra y se acidula con 8 cc de ácido clorhídrico 3-n. El precipitado se extrae dos  
15. veces con 50 cc de éter cada vez, los extractos etéricos reunidos se lavan con 10 cc de agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra. El residuo se sublima a 130°/0,001 Torr, y recristaliza en metanol-agua. El ácido 4-[p-(1-pirril)-  
-fenil]-butírico funde a 113-114°.

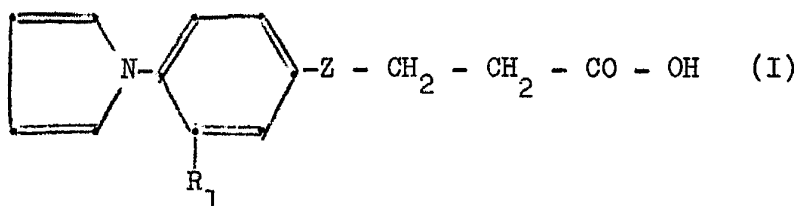


N O T A

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 6379/68 del 29.4.68.

5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevos ácidos fenilalcánicos substituidos de la fórmula general I

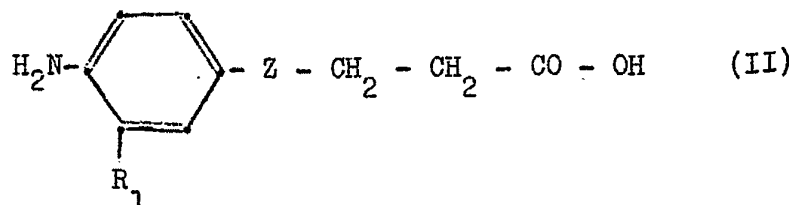
10.



en la que

15.

Z significa el grupo  $-\text{CH}_2-$  o el grupo  $-\text{CO}-$  y  
 $\text{R}_1$  significa hidrógeno o un átomo de halógeno hasta el número atómico 35,  
y sus sales, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general II,



5. en la que

$\text{R}_1$  y Z tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

o una de sus sales se hace reaccionar con aldehído succínico monómero o polímero o un derivado funcional apto para reacción abierto o cíclico del aldehído succínico monómero y en caso deseado el ácido obtenido de la fórmula general I se transforma en una sal con una base inorgánica u orgánica.

10.

2. Procedimiento para la preparación de nuevos ácidos fenilalcanícos substituidos.

15.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 18 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 28 de Abril de 1969

p.a.

JAMES IZERRA

Firmado por JOSÉ RODRÍGUEZ