

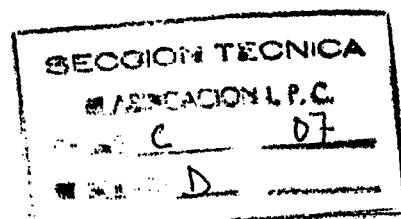
366.546



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

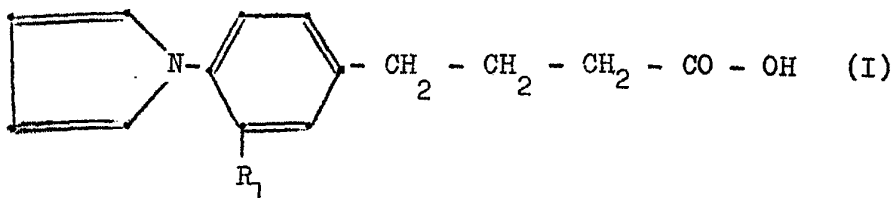
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS
FENILACETICOS SUBSTITUIDOS", a favor de la firma suiza
J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =
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 co-
rresponden a la fórmula general I,



en la que

R₁ significa hidrógeno o un átomo de halógeno hasta
el número atómico 35,

POOR
QUALITY



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

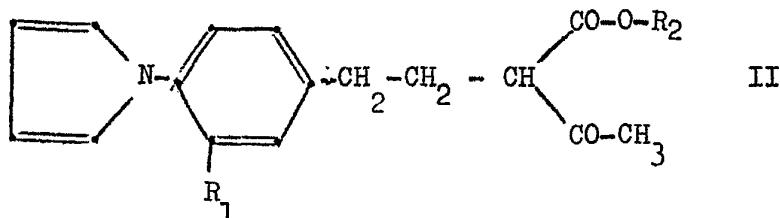
Como ahora se ha encontrado, estas nuevas materias poseen propiedades valiosas farmacológicamente, en especial

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. 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, 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 de orígenes diferentes y para el tratamiento de enfermedades reumáticas y otras de tipo inflamatorio.
- 10.
- 15.
- 20.

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,



5.

en la que R_2 significa un grupo alquílico inferior, y R_1 tiene la significación indicada bajo la fórmula I,

con un hidróxido alcalino en medio orgánico u orgánico-acuoso, y en caso deseado de la sal alcalina originada de un ácido carboxílico de la fórmula general I se libera el ácido carboxílico y en

10. caso deseado éste o la sal alcalina primeramente obtenida se transforma en una sal o bien en otra sal con una base inorgánica u orgánica. Por ejemplo se hierve un compuesto de la fórmula II en una solución etanólica de hidróxido sódico o de hidróxido potásico.

15. Los ésteres alquílicos de ácido acetoacético substituidos de la fórmula general II se preparan por su parte por ejemplo mediante condensación de ésteres aptos para reacción de p-(1-pirril)-fenetilalcohol eventualmente substituido correspondiendo a la definición para R_1 con compuestos sódicos

20. de ésteres alquílicos de ácido acetoacético inferior, en disolventes orgánicos apropiados, como por ejemplo sulfóxido dimetílico, dimetilformamida, etanol, butanol o benceno. Los ésteres aptos para reacción necesarios para esta reacción de p-(1-pirril)-fenetil alcohol eventualmente substituido según la definición se preparan

25. en forma usual a partir de los alcoholes correspondientes, por ejemplo mediante tratamiento con cloruro de tionilo, tribromuro de fósforo o bien cloruro p-toluensulfónico en piridina.



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.

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



- 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
10. farmacéuticamente, de un ácido de la fórmula general I.

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
20. 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 ta-
25. bletas de 200 mg de peso y 100 mg de contenido de materia



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
15. laca, 7,5 gramos de goma arábiga, 0,15 gramos de colorante y 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.
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 1n 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 cuelean 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.

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

- 0,7 gramos de éster etílico del ácido 2-[p-(1-pirril)-fenetil-acetoacético bruto y 20 cc de lejía potásica al 50% se agitan durante 6 horas a 120°. La mezcla reaccional se deslie luego con 30 cc de agua y se extrae con 50 cc de éter. La fase acuosa se separa, se filtra y se refula a un pH de 1-2 con ácido clorhídrico concentrado. El ácido precipitado se extrae con 50 cc de éter, el extracto de éter se lava con 10 cc de agua, se seca y concentra. El residuo cristalino obtenido se destila en el tubo de bolas a 160-180°/0,001 Torr. El ácido 4-[p-(1-pirril)-fenil]-butírico obtenido funde a 113-114° tras recristalización en isopropanol.

- El éster etílico del ácido acetoacético substituido necesario como material de partida se prepara de la forma siguiente:

- (a) 1,6 gramos de éster etílico del ácido acetoacético, disuelto en 30 cc de dimetilformamida, se trata con 0,68 gramos de dispersión de hidruro sódico (50% en aceite mineral). La solución se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos y luego se agita a 100° durante 16 horas con una solución de 2,5 gramos de bromuro p-(1-pirril)-fenético en 10 cc de dimetilformamida. La mezcla reaccional se enfría luego, se neutraliza con ácido acético glacial y se concentra a 12 Torr. El residuo se disuelve en 100 cc de éter, la solución se lava con 20 cc de agua, se seca sobre sulfato magné-



sico y se concentra. La fracción que hierve a 130° de temperatura de baño bajo 0,003 Torr, un aceite amarillento, contiene el éster etílico del ácido 2-[p-(1-pirril)-fenetil]-acetoacético, se hidroliza sin purificación ulterior.

5. EJEMPLO 2

Análogamente al ejemplo 1, se hidroliza a 100° durante 5 horas, 1,6 gramos de éster etílico del ácido 2-[3-cloro-4-(1-pirril)-fenetil]-acetoacético con 40 cc de lejía potásica al 50%. Así se obtiene el ácido 4-[3-cloro-4-(1-pirril)-fenil]-butírico de punto de fusión 58-60° (en metanol-agua).

El éster etílico del ácido 2-[3-cloro-4-(1-pirril)-fenetil]-acetoacético necesario como material de partida se obtiene según el ejemplo 1a) mediante utilización de 7,5 gramos de éster 3-cloro-4-(1-pirril)-fenetílico del ácido p-toluensulfónico, 3,2 gramos de éster etílico del ácido acetoacético, 1,3 gramos de hidruro sódico (dispersión al 50% en aceite mineral) y 70 cc de dimetilformamida, como aceite parduzco, que hierve en el tubo de bolas a 140-150°/0,001 Torr.



EJEMPLO 3

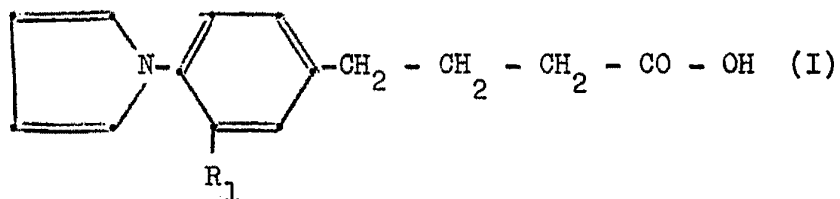
2,95 gramos de ácido 4-[p-(1-pirril)-fenil]-butírico se disuelven en 13 cc de lejía de sosa l-n. La solución se filtra y se concentra en vacío de trompa de agua. El residuo 5. recristaliza en metanol. Así se obtiene la sal sódica del ácido 4-[p-(1-pirril)-fenil]-butírico de punto de fusión 263-267°.



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.

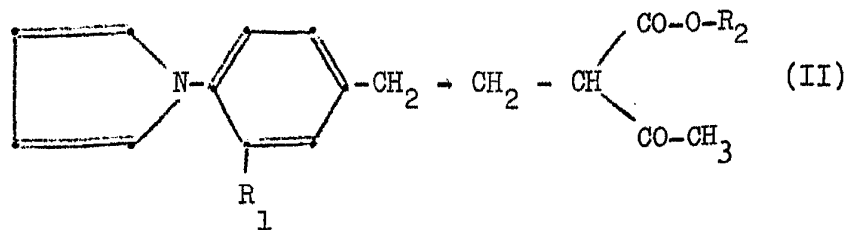
5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevos ácidos fenilalcánicos substituidos de la fórmula general I,



en la que

R_1 significa hidrógeno o un átomo de halógeno hasta el número atómico 35,

15. y sus sales, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general II



5. en la que

R_2 significa un grupo alquílico inferior y

R_1 tiene la significación arriba indicada,

se deja reaccionar en un medio orgánico u orgánico-acuoso con un hidróxido alcalino y en caso deseado de la sal alcalina

10. originada de un ácido carboxílico de la fórmula general I se libera el ácido carboxílico y en caso deseado éste o la sal alcalina primeramente obtenida se transforma en una sal o bien en otra sal con una base inorgánica u orgánica.

2. Procedimiento para la preparación de nuevos

15. ácidos fenilalcánicos substituidos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 13 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 28 de Abril de 1969

P. A.

P. P.

JAIMÉ IGLESAS

FUNDADOR JOSÉ RODRÍGUEZ