

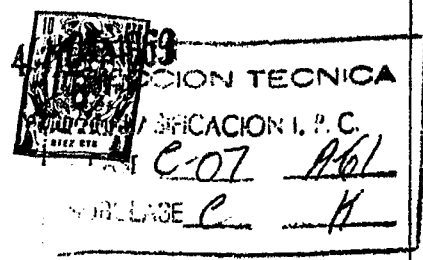
373151

P.- 43.165
U.S. Ser. Nº 773.640-S

373151

4 NOV 1969

Memoria descriptiva



para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de E.R. SQUIBB & SONS, INC.

entidad / ~~de nacionalidad~~ norteamericana

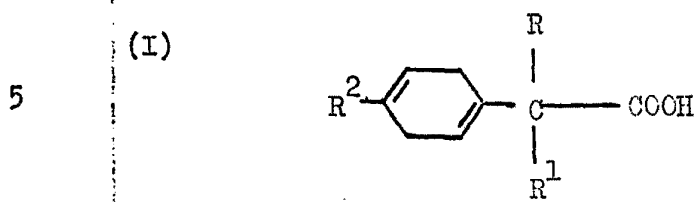
con domicilio en 909 Third Avenue, Nueva York, N.Y., Estados Unidos de América.

por: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ACIDOS CICLOHEXA-1, 4-DIENO-ACETICOS". (Clase Internacional 007c)

1.11.1969

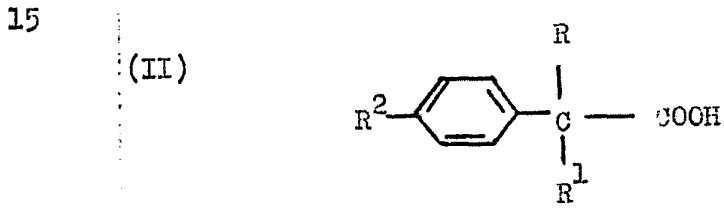
4 NOV 1969

La presente invención se refiere a nuevos ácidos ciclohexa-1,4-dieno-1-acéticos de fórmula:



donde R, R¹ y R² son, cada uno, hidrógeno o un grupo alcohilo inferior de cadena rectilínea o ramificada, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, amilo o similares. También se incluyen las sales con bases orgánicas e inorgánicas.

Estos nuevos compuestos se producen por reducción de un compuesto de fórmula:



20 con un metal, por ejemplo un metal alcalino tal como sodio, potasio o litio, en amoniaco líquido o una amina, por ejemplo una alcoholamina inferior tal como metilamina, etilamina, isopropilamina o similares, una dialcoholamina inferior tal como dimetilamina o similares, o una amina heterocíclica tal como morfolina, etc. en presencia de un dador de protones tal como alcohol metílico, alcohol etílico, alcohol isopropílico o alcohol terc-butílico, preferiblemente a baja temperatura, por ejemplo de - 70 a -33°C.

Los ácidos ciclohexa-1,4-dieno-1-acéticos de fórmula I forman sales como bases orgánicas, por ejemplo

373151



alcoholes aminas tales como metilamina, etilamina, isopropilamina, dimetilamina, etc. y aminas heterocíclicas tales como piridina, piperidina, morfolina y similares, y con bases inorgánicas, por ejemplo hidróxido amónico, hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, etc. hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como hidróxido cálcico, hidróxido bórico, etc. carbonatos y bicarbonatos de metal alcalino tales como carbonato sódico, bicarbonato potásico, etc. Estos sales básicas se pueden usar en la preparación y/o aislamiento de los productos de la invención. Cuando el producto se produce en forma de sal básica, la neutralización con un ácido, por ejemplo con un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, producirá el compuesto en forma de ácido. Después se pueden formar otras sales básicas, por reacción con la base orgánica o inorgánica apropiada.

Los compuestos de la invención son útiles como agentes antiinflamatorios, y son eficaces para evitar e inhibir la formación de tejido de granuloma en los animales de sangre caliente, por ejemplo, de manera similar a la indometacina. Se pueden usar para disminuir la ternura, dolor y rigidez de los hinchamientos de articulaciones en las especies mamíferas, por ejemplo en estados tales como artritis reumatoides. Un compuesto de fórmula I, o una sal fisiológicamente aceptable del carácter antes descrito, puede ser elaborado según la práctica farmacéutica aceptada, para producir formas de dosis oral tales como tabletas, cápsulas, elixires o polvos, para administración de aproximadamente 100 mg a 2 g por día, preferiblemente de 100 mg a 1 g por día, en dosis divididas en de 2 a 4

373151



porciones. Por ejemplo, aproximadamente 150 mg/kg/día son eficaces para reducir el hinchamiento de tobillos de las ratas.

5 Los siguientes ejemplos son ilustrativos. Las temperaturas están en la escala centígrada.

Ejemplo 1

Acido ciclohexa-1,4-dieno-1-acético

10 Se destilan 30 ml de amoniaco, previamente secado con litio, a una solución de 1,0 g de ácido fenilacético en 20 ml de etanol absoluto, contenidos en un matraz de 3 bocas, de fondo redondo, provisto de tapón, condensador de reflujo y tubo de secado. Se añaden a esta solución agitada, a -40°C, 0,6g de litio en pequeños trozos, durante un periodo de 5 min, y la mezcla es agitada durante

15 40 min a esta temperatura. Luego se añaden 0,4 g adicionales de litio, y la mezcla es tratada a reflujo durante 1 hora. Después se añaden aproximadamente 2 g de cloruro amónico, y se deja evaporar la mezcla. La sal amónica residual es disuelta en agua, acidificada con ácido clorhídrico 2N y sometida a extracción con acetato de etilo.

20 Los extractos en acetato de etilo son lavados con agua, secados con sulfato sódico y evaporados hasta sequedad bajo presión reducida. La cristalización del residuo con hexano da 883 mg de ácido ciclohexa-1,4-dieno-1-acético, p.f. de 105 a 107°C.

25

Ejemplo 2

Acido 4-isopropilciclohexa-1,4-dieno-1-acético

30 Una solución de 1,0g de ácido p-isopropilfenilacético en 20 ml de etanol absoluto y 30 ml de amoniaco es tratada con 0,6 g de litio, en porciones, durante un periodo de 5 min. La solución es agitada a de -35 a -40°C durante

373151



45 min. y luego es tratada con 0,4 g adicionales de litio, y tratada a reflujo durante 1 hora. Después se añade cloruro amónico, y se deja evaporar el amoniaco a temperatura ambiente. La sal residual es disuelta en agua y acidificada con ácido clorhídrico 2N. El precipitado es recogido por filtración y secado al aire, dando 851 mg de ácido 4-isopropilciclohexa-1,4-dieno-1-acético, p.f. de 73,5 a 75,5°C. Se prepara una muestra analítica por recristalización con éter de petróleo, p.f. de 75,5 a 76°C.

10 Ejemplo 3

Acido 4-isobutilciclohexa-1,4-dieno-1-acético

Si siguiendo el método del ejemplo 1, pero sustituyendo el ácido fenilacético por ácido p-isobutilfenilacético, se obtiene ácido 4-isobutilciclohexa-1,4-dieno-1-acético, p.f. de 72 a 74°C.

15 Ejemplo 4

Acido alfa, alfa-dimetilciclohexa-1,4-dieno-1-acético

Si siguiendo el método del ejemplo 1, pero sustituyendo el ácido fenilacético por ácido metilhidratrópico, se obtiene ácido alfa, alfa-dimetilciclohexa-1,4-dieno-1-acético, p.f. de 58 a 60°C.

20 Ejemplo 5

Acido alfa-etilciclohexa-1,4-dieno-1-acético

Si siguiendo el método del ejemplo 1, pero sustituyendo el ácido fenilacético por ácido alfa-fenilbutírico, se obtiene ácido alfa-etilciclohexa-1,4-dieno-1-acético, p.f. de 43 a 45°C.

30 Ejemplo 6

Acido alfa-etil-4-isobutilciclohexa-1,4-dieno-1-acético.

373151

4 NOV.



5 Siguiendo el método del ejemplo 1, pero sustituyendo el ácido fenilacético por ácido alfa-(4-isobutilfenil)-propiónico, se obtiene ácido alfa-metil-4-isobutilciclohexa-1,4-dieno-1-acético.

Ejemplo 7

5 Siguiendo el método de los ejemplos 1 a 6, pero sustituyendo el litio por, respectivamente, sodio o potasio, el amoniaco por, respectivamente, las aminas metilamina, etilamina, isopropilamina, dimetilamina y morfolina, y el alcohol etílico por, respectivamente, los alcoholes alcohol metílico, alcohol isopropílico y alcohol terc-butílico, se obtienen los mismos productos.

10 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América el 5 de noviembre de 1968, nº 773.640 se acoge a los beneficios del artº 51 del vigente estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

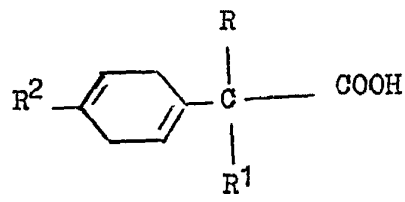
20 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años son los siguientes:

373151



1.- Procedimiento para preparar ácidos ciclohexa-1,4-dieno-acéticos de fórmula:

5



10

donde R, R¹ y R² son, cada uno, hidrógeno o alcoholo inferior, y sales básicas de los mismos, caracterizado por reducir el ácido fenilacético correspondiente.

15

2.- Procedimiento según la reivindicación 9, donde dicho ácido fenilacético es puesto en contacto con un metal alcalino, en amoniaco líquido o una amina, y en presencia de un alcohol.

20

3.- PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ACIDOS CICLOHEXA-1,4-DIENO-ACETICOS.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de siete hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

4 FEB 1969

Madrid,

P.A.

Alberto de Eizaburu
Por Poder

TRR/-
1-11-69.

373151