



81

383992

SECCION TECNICA
CLASE CALKON I. P. C
CLASE <u>C07</u> <u>A61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>K</u>

No. 383.992

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: BEECHAM GROUP LIMITED

RESIDENCIA: Beecham House, Great West Road,

BRENTFORD, MIDDLESEX, INGLATERRA.

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE ACIDOS INDOLIZIN-ACETICOS α -SUSTI-
TUIDOS.

Prioridad: Patente británica n.º 48856/69 del 4.10.69

ML.

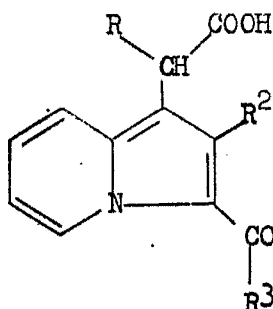
383992

81 MAR 1971



1 El presente invento se refiere a compuestos químicos que poseen actividad farmacológica, especialmente actividad analgésica y anti-inflamatoria.

5 Los compuestos de este invento son ácidos indolizina- α -sustituídos de fórmula (I) y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos:



15 en cuya fórmula R y R² son iguales o diferentes y cada uno de ellos es un grupo alquilo inferior y R³ es un grupo alquilo inferior o arilo (especialmente fenilo).

20 En el sentido utilizado en esta memoria, el término "alquilo inferior" significa un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Las sales de este invento son sales farmacéuticamente aceptables que comprenden las sales de metales alcalinos, amonio, amonio cuaternario y aminas protónicas. Los ésteres del invento son preferiblemente aquéllos que son hidrolizados rápidamente en el cuerpo para dar el ácido original.

25 Los compuestos preferidos de este invento son los de fórmula (I) donde R es metilo y las sales y ésteres de los mismos farmacéuticamente aceptables. Un compuesto especialmente útil, con un alto nivel de actividad analgésica, es el ácido α -(3-benzoil-2-metilindolizina-1-il)propiónico y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

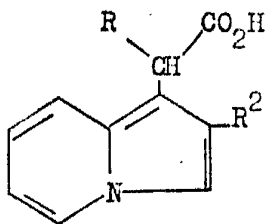
30



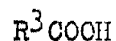
1

Los ácidos libres de fórmula (I) pueden ser preparados por un procedimiento que consiste en tratar un éster del ácido de fórmula (II) con un derivado acilante reactivo de un ácido de fórmula (III) y después desesterificar el éster resultante por hidrólisis alcalina.

5



(II)



(III)

10

15

En las fórmulas (II) y (III) anteriores, los símbolos R, R² y R³ son los definidos en la fórmula (I). El derivado acilante reactivo del ácido de fórmula (III) puede ser un haluro de ácido, v.g. el cloruro de ácido, o en algunos casos un anhídrido de ácido. Se observará que el procedimiento de este invento consiste simplemente en la acilación de la indolizina (II) en la posición 3 reactiva.

20

El ácido libre de fórmula (I) producido por el procedimiento de este invento puede ser convertido en sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables por medios convencionales. En algunos casos, cuando se desea producir un éster farmacéuticamente aceptable del compuesto (I), puede ser preferible acilar el éster apropiado del compuesto (II) y omitir la etapa de hidrólisis alcalina final.

25

Se cree que los compuestos intermedios de fórmula (II) empleados en el procedimiento de este invento son por sí mismos compuestos nuevos y como tales constituyen otro aspecto del invento. El sistema de anillo de indolizina pue-

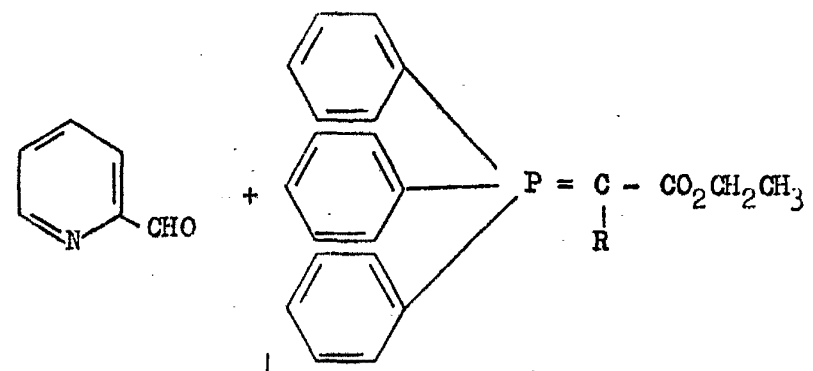
30

383992⁸¹ MAR 1979

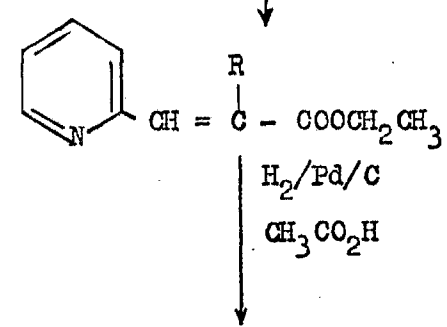


1 de ser sintetizado por métodos normales descritos en la bi-
2 bliografía química hasta la fecha. Una forma conveniente de
3 preparar los productos intermedios (II) es emplear el si-
4 guiente esquema de reacción:

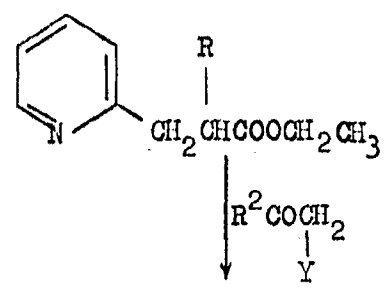
5



15



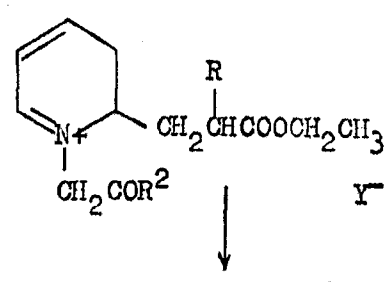
20



25

(Y = halógeno)

30



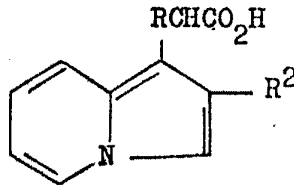
383992

81



1

Base



5

(II)

10

Los compuestos (II), si se desea, pueden ser esterificados o convertidos en sus sales antes del tratamiento con el derivado reactivo del ácido (III), de acuerdo con el procedimiento de este invento.

15

En los ensayos en ratones y perros, los compuestos preferidos de este invento han presentado altos niveles de actividad analgésica y buena actividad anti-inflamatoria. Su efecto sobre el sistema nervioso central o sobre el sistema nervioso autónomo es pequeño o nulo y no se observan marcados efectos cardiovasculares a los niveles de dosificación normales.

20

25

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser presentados para uso como agentes farmacológicos solos o en combinación con otros ingredientes que a su vez pueden ser agentes farmacológicamente activos o excipientes farmacéuticos como agentes colorantes, saborizantes o comunicadores de volumen, disolventes y vehículos. Pueden obtenerse preparaciones farmacéuticas para uso parenteral u oral.

30

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de algunos de los compuestos individuales de este invento:

383992

81



1

EJEMPLO 1

Preparación de ácido α -(3-benzoil-2-metilindolizin-1-il)-
propiónico

5

(a) Preparación de α -metil- β -(2-piridil)acrilato de etilo

10

Todas las etapas se realizan en atmósfera de nitrógeno. A lo largo de un periodo de 0,5 horas, se agregan 108 g de bromopropionato de etilo a una solución bien agitada de 165 g de trifenilfosfina en 460 ml de benceno seco y la mezcla se mantiene a 70° durante 2 horas y después el disolvente se elimina a vacío. El producto, 190,5 g de bromuro de α -carboetoxietiltrifenilfosfonio en 700 ml de etanol seco, se agrega de una sola vez a una solución de 8,3 g de sodio en 670 ml de etanol seco.

15

Transcurridos 5 minutos, se trata esta mezcla con una solución de 31,7 g de 2-formilpiridina en 500 ml de etanol seco y la mezcla resultante se mantiene a la temperatura ambiente durante 3 días, separando después el disolvente para dejar un aceite pardo que contiene algunos cristales blancos. Este aceite se trata con una pequeña porción de agua, se disuelve en benceno y se extrae con ácido clorhídrico al 5 %. El extracto acuoso se alcaliniza con carbonato potásico, enfriando con hielo y el aceite que se separa se extrae con benceno. Se seca el extracto (K_2CO_3) y se evapora dando 46,4 g de α -metil- β -(2-piridil)acrilato de etilo en forma de aceite castaño claro, p.e. 148-152°/1 mm. (Encontrado: N, 7,35; $C_{11}H_{13}NO_2$ requiere: N, 7,35 %).

20

25

(b) Preparación de α -metil- β -(2-piridil)propionato de etilo

30

Una solución de 46,3 g de α -metil- β -(2-piridil)acrilato de etilo (preparado en la etapa (a)) en 230 ml de áci-



383992

1 do acético glacial se reduce con hidrógeno en presencia de
2 g de paladio al 10 % en carbón activo, a la temperatura
ambiente y presión atmosférica. El catalizador se separa
5 por filtración y el disolvente se elimina a vacío. El acei-
te resultante se mezcla con agua fría, se neutraliza con
hidróxido sódico y se extrae con cloroformo. Este extracto
se seca ($MgSO_4$), se evapora y se destila dando 42,6 g de
 α -metil- β -(2-piridil)propionato de etilo en forma de aceite
10 amarillo pálido, p.e. 99-104°/0,15 mm. (Encontrado: C,
67,95; H, 8,05; N, 7,2. $C_{11}H_{15}NO_2$ requiere: C, 68,4;
H, 7,8; N, 7,25 %).

(c) Preparación de α -(2-metilindolizín-1-il)propionato de etilo

15 Se calientan a reflujo 20 g de α -metil- β -(2-piridil)-
propionato de etilo (preparado en la etapa (b)) en 50 ml
de acetona seca con 16 g de bromoacetona, en un baño de
agua durante 1 hora, se enfría y la acetona se separa a
vacío. La goma obtenida se disuelve en 360 ml de agua y se
nieve con 36 g de bicarbonato sódico durante 1 hora. Se
20 enfría la solución, se extrae con éter y la capa acuosa se
acidula con ácido acético. La extracción con éter propor-
ciona 16,6 g de ácido α -(2-metilindolizín-1-il)propiónico
crudo que es esterificado en etanol seco utilizando cloru-
ro de hidrógeno seco. El α -(2-metilindolizín-1-il)propiona-
25 to de etilo es un aceite, p.e. 116-140°/0,16 mm. (Encon-
trado: C, 71,85; H, 7,8; N, 6,0. $C_{14}H_{17}NO_2$ requiere: C,
72,7; H, 7,35; N, 6,05 %).

30

- 8 -
383992

81



1 (d) Preparación de ácido α -(3-benzoil-2-metilindolizin-1-il)propiónico

5 Se tratan 4 g de α -(2-metilindolizin-1-il)propionato de etilo (preparado en la etapa (c)) en 20 ml de benceno seco con 2,7 g de cloruro de benzoilo. La mezcla se mantiene a la temperatura ambiente durante 3 días, después se vierte en solución de hidróxido sódico al 10 % y el benceno se separa por destilación en baño de vapor. El aceite que queda se extrae en cloroformo y el extracto se seca ($MgSO_4$)
10 y se evapora dando 4,3 g de un aceite castaño. El aceite se disuelve en 300 ml de etanol y se hierve con 40 ml de solución de hidróxido potásico al 40 % durante 3 horas. Después de enfriar, el disolvente se separa a vacío y el residuo se disuelve en agua, se filtra y se acidula con
15 ácido acético glacial dando 4 g de ácido α -(3-benzoil-2-metilindolizin-1-il)propiónico que cristaliza en metanol en forma de finas agujas amarillo verdosas, p.f. 184-185° (desc.). (Encontrado: C, 72,2; H, 5,5; N, 4,45.

20 $C_{19}H_{17}NO_3 \cdot 0,5H_2O$ requiere: C, 72,1; H, 5,7; N, 4,45 %).

EJEMPLO 2

Preparación de β -(3-acetil-2-metilindolizin-1-il)propionato de etilo

25 Se hierven a reflujo durante 7 horas, 5 g de α -(2-metilindolizin-1-il)propionato de etilo, preparado como en el Ejemplo 1, 22 g de anhídrido acético y 4 g de acetato sódico fundido. El anhídrido acético en exceso se separa a vacío y el residuo se hierve con 50 ml de etanol durante 0,5 horas. Después de enfriar, se agrega agua y la mezcla se extrae con cloroformo. El extracto en cloroformo se se-
30

383992



1 ca (MgSO₄) y se evapora dando 4 g de un aceite castaño os-
 curo. Este aceite se destila para obtener α-(3-acetil-2-
 metilindolizín-1-il)propionato de etilo en forma de aceite
 amarillo, p.e. 140-160°/0,05 mm que solidifica y cristali-
 5 za en éter de petróleo (p.e. 40-60°) en forma de agujas,
 p.f. 74-75°. (Encontrado: C, 70,0; H, 6,95; N, 4,95;
 C₁₆H₁₉NO₃ requiere: C, 70,4; H, 6,95; N, 5,15 %).

EJEMPLO 3

Preparación de ácido α-(3-acetil-2-metilindolizín-1-il)-
 propiónico

10 Se hierven 2,1 g de α-(3-acetil-2-metilindolizín-1-
 il)propionato de etilo en 50 ml de etanol con 10 ml de so-
 lución de hidróxido potásico al 40 %, durante 3 horas. Des-
 pués de enfriar, el disolvente se separa a vacío y el resi-
 15 duo se disuelve en agua, se filtra y se acidula con ácido
 acético glacial produciendo 1,2 g de ácido α-(3-acetil-2-
 metilindolizín-1-il)propiónico que cristaliza en metanol
 acuoso en forma de finas agujas amarillo anaranjadas, p.f.
 209-210°. (Encontrado: C, 68,8; H, 6,4; N, 5,5.
 20 C₁₄H₁₅NO₃ requiere: C, 68,6; H, 6,1; N, 5,7 %).

En resumen, la Patente de Invención que se solicita
 deberá recaer sobre las siguientes:

25

30

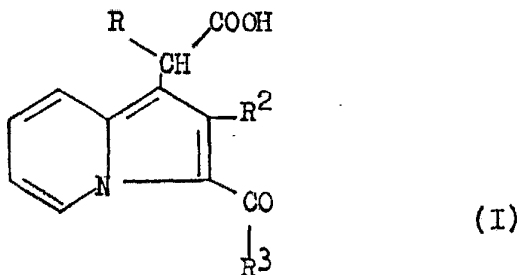


REIVINDICACIONES

1

1. Un procedimiento para la preparación de ácidos - indolizín-acéticos α -sustituídos, de fórmula (I):

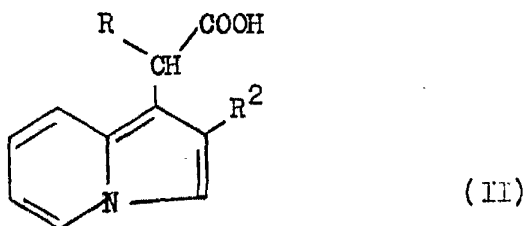
5



10

donde R y R² son iguales o diferentes y cada uno de ellos es un grupo alquilo inferior y R³ es un grupo arilo, especialmente fenilo, o un grupo alquilo inferior, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un éster del ácido de fórmula (II):

15



20

siendo R y R² los definidos anteriormente, con un derivado acilante reactivo del ácido de fórmula (III):



siendo R³ el definido anteriormente y después desesterificar el éster resultante por hidrólisis alcalina.

25

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que el derivado acilante reactivo del ácido de fórmula (III) es un haluro de ácido o un anhídrido de ácido.

30

3. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 ó 2 que comprende la etapa adicional de convertir el compuesto de fórmula (I) en una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables.

ME

383992

81



1
5
10
15
20
25
30

4. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 ó 2, en el que el éster del ácido de fórmula (II) es un éster farmacéuticamente aceptable y se omite la etapa de hidrólisis alcalina final.

5. Un procedimiento para la preparación de ácido α -(3-benzoil-2-metilindolizin-1-il)propiónico que consiste en hacer reaccionar α -(2-metilindolizin-1-il)propionato de etilo con cloruro de benzoilo para producir α -(3-benzoil-2-etilindolizin-1-il)propionato de etilo y después desesterificar este compuesto por hidrólisis alcalina.

6. Un procedimiento según la Reivindicación 5, en el que el ácido α -(3-benzoil-2-metilindolizin-1-il)propiónico es convertido posteriormente en una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables.

7. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS INDOLIZIN-ACETICOS α -SUSTITUIDOS.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva, que consta de once páginas mecanografiadas.

Madrid, 25 Septiembre 1.970

BERNARDO HUNGRIA

p.p.