

406329

17 00



P.- 51.929

Dossier Nº 428/72

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.: C07C // A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 AÑOS

A nombre de LABORATOIRES JACQUES LOGEAIS

entidad francesa

establecida en 71, Avenue du Général de Gaulle, 92
Issy - les - Moulineaux, Francia

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS
DEL ACIDO FENILACETICO".

(Clase Internacional C07c)

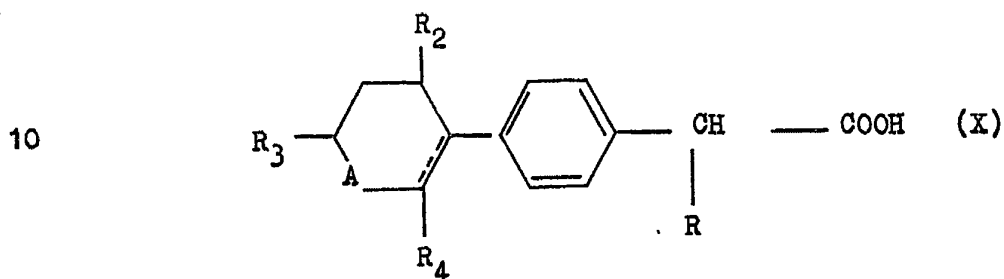
16.10.72

- 1 -

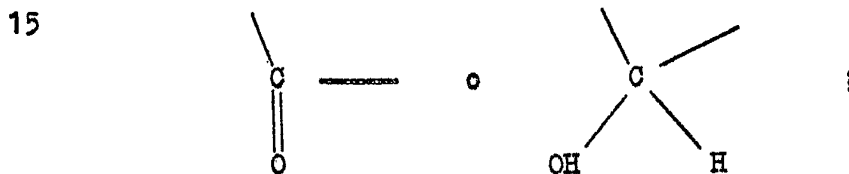


La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de nuevos derivados del ácido fenilacético que presentan propiedades farmacológicas interesantes.

5 Los nuevos derivados obtenidos según la invención responden a la fórmula (X)



en la cual A representa el grupo



20 R, R₂, R₃ y R₄, que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno un hidrógeno o un grupo alcohilo (principalmente de 1 a 4 átomos de carbono para R y R₃ y de 1 a 8 átomos de carbono para R₂ y R₄); --- representa un enlace carbono-carbono simple o doble.

25 La invención comprende también la preparación de las sales de los ácidos de fórmula (X) forma-

406329

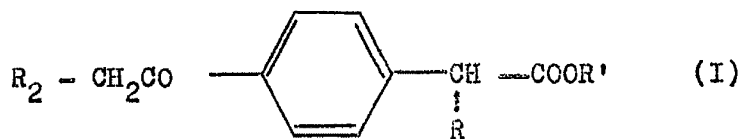


das con bases minerales, principalmente sosa y potasa, o con bases orgánicas (aminas), y que se pueden obtener por modos operatorios clásicos bien conocidos a partir de los ácidos.

5 La invención tiene también por objeto un procedimiento de preparación de los derivados de fórmula (X) anteriormente citados, caracterizado por el hecho de que:

a) se hace reaccionar un compuesto de fórmula

10

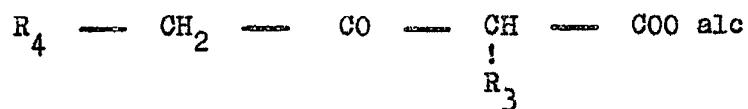


15

en la cual R y R₂ tienen los significados anteriormente citados y R' es hidrógeno o un resto alcohilo inferior, con formaldehido y con un clorhidrato de amina secundaria en medio alcohólico; b) se hace reaccionar

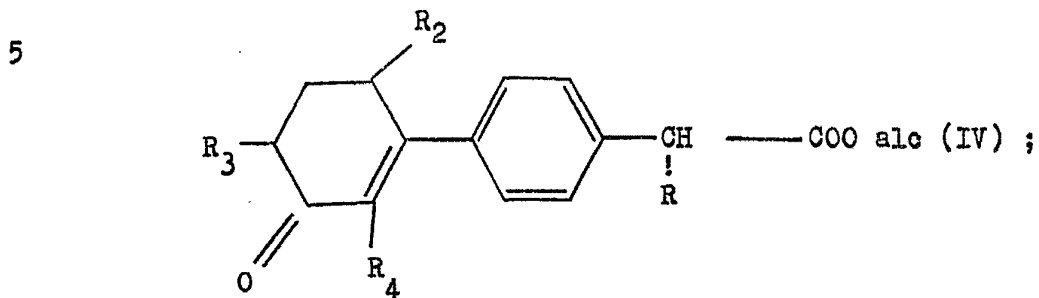
20. el amino-éster obtenido, en presencia de un alcoholato de metal alcalino, con un sulfato de alcohilo y un ceto-éster de fórmula

25

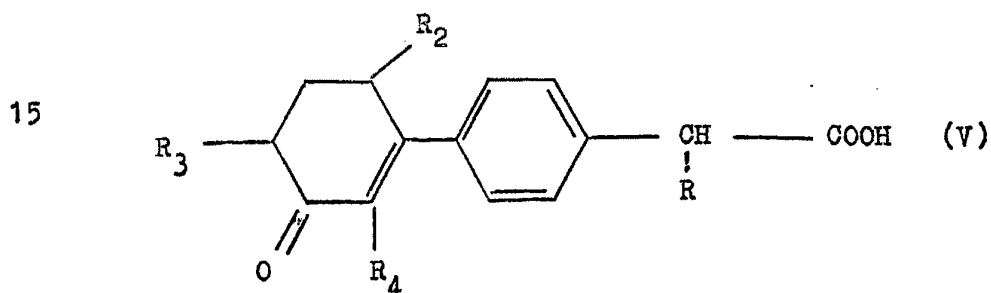




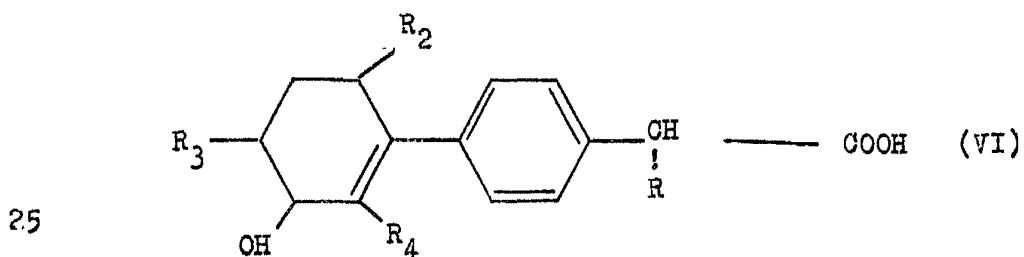
en la cual R_3 y R_4 tienen los significados anteriormente citados y alc es un resto alcohol inferior, obteniéndose así un éster de fórmula



; c) se saponifica el éster de fórmula (IV) para obtener el ácido correspondiente de fórmula:



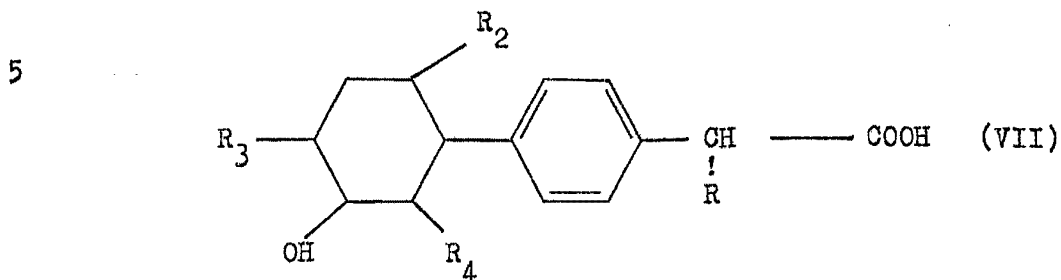
; d) se reduce eventualmente este ácido para obtener el compuesto de fórmula



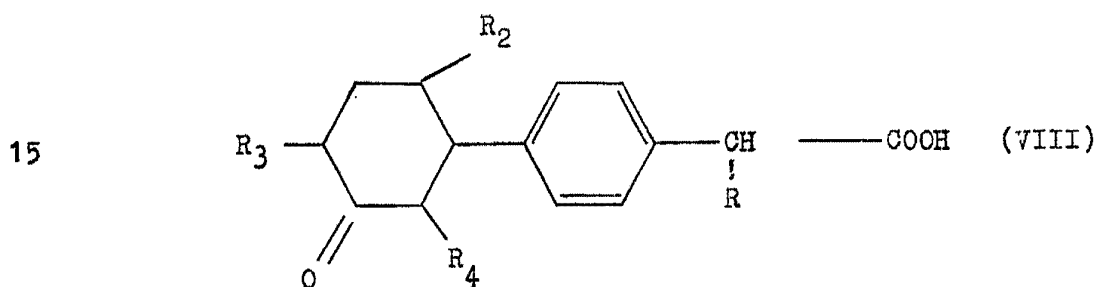
406329



; y después, eventualmente, e) se hidrogena el compuesto de fórmula (VI) para obtener el compuesto de fórmula la



10 , y, eventualmente, f) se oxida el compuesto de fórmula la (VII) para obtener el compuesto de fórmula



20 El procedimiento de preparación según la invención de los compuestos de fórmula (X), comprende principalmente la serie de reacciones ilustrada a título de ejemplo en las hojas de fórmula I y II que figuran al final de esta parte descriptiva.

25 La reacción A consiste en hacer reaccionar con los derivados de partida de fórmula I en los cua-



les R' es hidrógeno o un grupo alcohilo (principalmen
te etilo), formaldehído o un polímero de formaldehído
(trioximetileno) y un clorhidrato de una amina secun-
daria tal como la piperidina, la dimetilamida o la mor-
5 folina, en un alcohol (principalmente etanol) a ebulli-
ción, según la técnica descrita en Organic Reactions,
Vol I, página 329. En la fórmula de la amina, R'' y R'''
representan cada uno un grupo alcohilo o forman junto
con el átomo de nitrógeno al que están unidos un hete-
10 rociolo que puede contener otro heteroátomo. La reac-
ción A puede llevarse a cabo también en el seno de áci-
do acético.

Si se parte de un ácido ($R' = H$), éste se es-
terifica en el curso de la reacción, a expensas del al-
15 cohol utilizado como disolvente, y se obtiene en to-
dos los casos el éster de fórmula (II) en forma de clor-
hidrato. El producto bruto se utiliza como tal para
la contaminación de las reacciones.

Los compuestos de fórmula (I) utilizados co-
20 mo materias primas han sido descritos por D. PAPA y
colaboradores (J Amer. Chem. Soc. 1946, 68, 2133) en
el caso de $R = R_2 = H$, y $R' = H$ ó C_2H_5 . Se obtienen
también por acetilación del fenilacetato de etilo, se-
guida o no por la saponificación del éster. De la mis-
25 ma manera, se obtienen los derivados de fórmula (I) en

406329



los que $R = H$ ó alcohilo, $R_2 = H$ ó alcohilo y $R' = H$ ó C_2H_5 , por acilación de un ácido o de un éster fenil acético alcohilado o no por R en la posición α .

Las reacciones B y C se llevan a cabo en una sola operación, sin aislar el producto de fórmula III formado como compuesto intermedio. En la práctica, el éster de fórmula (II) bruto se disuelve en etanol que contiene un equivalente de etilato de sodio, y se trata a baja temperatura (-5 a +5°C) por una solución etanólica de acetilacetato de etilo ($R_3 = R_4 = H$) o de un cetoéster homólogo (R_3 y/o $R_4 =$ alcohilo), sodado por medio de un segundo equivalente de etilato de sodio. La mezcla se adiciona de sulfato de metilo, a baja temperatura, y se aísla por los procedimientos habituales el éster de fórmula (IV).

En el curso de la reacción D, el éster de fórmula (IV) se saponifica por ebullición con un carbonato alcalino, en solución hidroalcohólica. Los ácidos de fórmula (V) se aíslan por adicificación y se purifican por cristalización o destilación. Esta reacción D se puede llevar a cabo también en frío por medio de sosa o de potasa en disolución hidroalcohólica.

Los ácidos cetónicos de fórmula (V) se pueden reducir a los derivados hidroxilados de fórmula (VI) (reacción E), bien sea por medio de un borohidruro al

406329

17



calino en solución acuosa o hidroalcohólica, o bien por medio del isopropilato de aluminio a ebullición en isopropanol, conforme a las condiciones habituales de la reacción de Neerwein-Poondorf (Org. Reactions, 5 Vol II, pág. 178).

Los ácidos de fórmula (VII) se obtienen por hidrogenación catalítica de los ácidos de fórmula (VI), en presencia de paladio o de óxido de platino (reacción F). Se pueden preparar igualmente de manera 10 directa a partir de los ácidos de fórmula (V) por hidrogenación catalítica del doble enlace y reducción simultánea del grupo CO en presencia de óxido de platino.

Los ácidos de fórmula (VIII) se preparan a 15 partir de los ácidos de fórmula (VII) (reacción G), por oxidación del grupo OH a cetona por medio de bicromato de metal alcalino en medio ácido.

Los derivados corresponden a las fórmulas (V), (VI), (VII), y (VIII) son derivados de la inven 20 ción que están comprendidos en su totalidad dentro del marco de la fórmula general (X) arriba citada.

Los ésteres de fórmula (IV) son compuestos químicos nuevos.

Los ejemplos no limitantes que figuran a 25 continuación se dan a título de ilustración del proce

406329



dimiento de la invención.

EJEMPLO 1

Acido (oxo-3'-ciclohexen-1'-il)-4-fenilacético

(Fórmula V: $R = R_2 = R_3 = R_4 = H$)

5 (A) - Se disuelven 54 g (0,26 moles) de acetil-4-fenilacetato de etilo (fórmula I: $R = R_2 = H$, $R' = C_2H_5$ en 75 cm^3 de etanol con 31 g (0,26 moles) de clorhidrato de piperidina, 10 g (0,33 moles) de trioximetileno y varias gotas de HCl concentrado. Se lleva la solución a ebullición durante 1 hora, y luego de nuevo durante 2 horas, después de una nueva adición de trioximetileno (7,2 g). Después de la evaporación del etanol, el residuo se toma de nuevo en acetona, se filtra y se evapora a sequedad. El residuo constituido por el clorhidrato del éster de fórmula II se utiliza como tal para la continuación de las reacciones. (Peso: 59 g, 0,174 moles; rendimiento: 67%).

15 (B - C) - A una solución de etilato de sodio preparada a partir de 2,7 g (0,117 átomos-g) de sodio en 65 cm^3 de etanol, se añaden $18,5 \text{ cm}^3$ (19 g = 0,14 moles) de acetilacetato de etilo, y luego, a 52°C , 16 g (0,047 moles) del clorhidrato del éster de fórmula II ($R = R_2 = H$). Enfriando hacia 32°C , se añaden gota a gota, en cuarenta y cinco minutos, $10,7 \text{ cm}^3$ (0,11 moles) de sulfato de metilo y se agita durante dieciocho

406329

170



horas, a la temperatura ambiente. Se evapora el alcohol y se toma de nuevo el residuo con agua, extrayéndose luego con éter. La evaporación del éter deja un residuo aceitoso constituido por el éster de fórmula IV

5 (R = R₂ = R₃ = R₄ = H).

(D) - El éster de fórmula IV arriba indicado se calienta a ebullición durante 20 horas con 110 cm³ de solución acuosa al 10% de carbonato de sodio y 40 cm³ de etanol. El alcohol se evapora seguidamente y la solución acuosa se lava con éter y se acidifica, dejando

10 precipitar 9 g de ácido de fórmula V (R = R₂ = R₃ = R₄ = H). Punto de fusión = 125°C; rendimiento global: 85%.

Análisis: C₁₄H₁₄O₃ - Calculado, %: C = 73,02 H = 6,13
Encontrado %: C = 72,8 H = 6,4

15 EJEMPLO 2:

Acido [(oxo-3'-ciclohexen-1'-il)-4-fenil 7-
-2-propiónico

(Fórmula V: R = CH₃; R₂ = R₃ = R₄ = H)

(A) - Esta etapa se lleva a cabo, como en el

20 ejemplo 1, a partir de 10 g (0,052 moles) de ácido (acetil-4-fenil)-2-propiónico (Fórmula I: R = CH₃; R₂ = H; R' = H), de clorhidrato de piperidina y de trioximetileno, en el seno de etanol a ebullición. Al final de la reacción, se aísla el clorhidrato del éster de

25 fórmula II correspondiente, formado a expensas del eta

406329



no1 utilizado como disolvente.

(B - C) - Estas etapas se realizan, como en el ejemplo 1, por acción del clorhidrato del éster de fórmula II ($R = CH_3$; $R_2 = H$) sobre el acetilacetato de etilo sodado, en presencia de un exceso de etilato de sodio y de sulfato de metilo, enfriando hacia $5^{\circ}C$, y luego a la temperatura ambiente. El éster de fórmula IV ($R = CH_3$; $R_2 = R_3 = R_4 = H$) se aísla de la manera habitual.

(D) - El éster de fórmula IV arriba indicado se saponifica como en el ejemplo 1 con carbonato de sodio en solución hidroalcohólica, y se obtiene el ácido en forma de un aceite que cristaliza por trituración con óxido de isopropilo. Peso: 5 g; punto de fusión = $127^{\circ}C$; rendimiento global: 40%.

Análisis: $C_{15}H_{16}O_3$ - Calculado, %: C = 73,75 H = 6,60
Encontrado, %: C = 73,45 H = 6,35

EJEMPLO 3

Acido (hidroxi-3'-ciclohexen-1'-il)-4-fenil-acético

(Fórmula V: $R = R_2 = R_3 = R_4 = H$)

Se disuelven 0,5 g (2,17 moles) del ácido de fórmula V descrito en el ejemplo 1 en 10 cm^3 de agua, en forma de sal sódica, por adición de sosa. Se añaden en el transcurso de 1 hora 0,4 g (10,6 moles)

406329

17 00



de borohidruro de sodio, agitando a 5°C. Después de una hora de agitación suplementaria y de acidificación por medio de HCl, se filtra el precipitado, se lava, se seca y se lava con cloroformo. Peso: 0,2 g (40%);
 5 punto de fusión: 148°C.

Análisis: $C_{14}H_{16}O_3$ - Calculado, %: C = 72,39 H = 6,94
 Encontrado, %: C = 72,15 H = 7,30

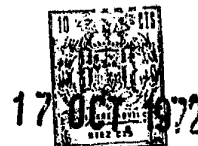
Se puede obtener también el mismo producto por el procedimiento siguiente:

10 Se disuelven 2,3 g (10 milimoles) del ácido de fórmula V descrito en el ejemplo I en 20 cm³ de isopropanol que contiene 4 g (20 milimoles) de isopropilato de aluminio. Se lleva la mezcla a reflujo eliminando la acetona formada en la reacción y siguiendo
 15 esta eliminación por reacción del destilado con dinitrofenilhidrazina (duración de la reacción: una hora y cuarenta y cinco minutos). Se evapora a vacío el alcohol, se acidifica el residuo por medio de HCl N y la materia insoluble se filtra, se purifica por paso
 20 a la sal sódica con CO_3HNa y reacidificación, y finalmente por lavado con cloroformo. Peso: 1,1 g (50%); punto de fusión: 149°C.

EJEMPLO 4:

25 Acido (hidroxi-3'-ciclohexil)-4-fenilacético
 (Fórmula VII: $R = R_2 = R_3 = R_4 = H$)

406329



Se disuelven 2 g del ácido de fórmula VI descrito en el ejemplo 3 en 30 cm³ de etanol y se hidrogenan a presión normal y a la temperatura ordinaria, en presencia de 0,2 g de carbono al que se ha adicionado paladio en proporción de 5%. Después de la absorción de la cantidad teórica de hidrógeno y filtración del catalizador, se evapora el alcohol y se cristaliza el residuo en cloroformo. Peso: 1,5 g (75%); punto de fusión: 173°C.

10 Análisis: C₁₄H₁₈O₃: Calculado, %: C = 71,77 H = 7,74
Encontrado %: C = 71,50 H = 7,65

Se puede obtener el mismo producto por hidrogenación del ácido de fórmula V descrito en el ejemplo 1, en etanol en presencia de óxido de platino.

15 EJEMPLO 5:

Acido (oxo-3'-ciclohexil)-4-fenilacético

(Fórmula VIII: R = R₂ = R₃ = R₄ = H)

A 0,5 g del ácido de fórmula VII descrito en el ejemplo 4, en 5 ml de éter, se añaden entre 0 y 5°C, 1,5 cm³ de una solución enfriada a 0°C de ácido crómico (preparada a partir de 9,7 g de dicromato de potasio, 30 cm³ de agua, y 7,4 cm³ de ácido sulfúrico concentrado, y llevada a un volumen de 50 cm³). Después de unos minutos de agitación, se añaden nuevamente 1,5 cm³ de solución de ácido crómico, se agita durante

406329



5 minutos y se decanta la fase acuosa que se extrae con éter. Se lava el éter con agua, se seca y se evapora, y se destila el residuo aceitoso a presión reducida.

Peso: 0,5 g (100%). El producto se cristaliza en ciclo

5 hexano. Punto de fusión: 96°C.

Análisis: $C_{14}H_{16}O_3$: Calculado, %: C = 72,39 H = 6,94

Encontrado, %: C = 72,23 H = 6,82

EJEMPLO 6:

10 Acido γ -(hidroxi-3'-ciclohexen-1'-il)-4-fenil 7-
-2-propiónico

(Fórmula VI: $R = CH_3$, $R_2 = R_3 = R_4 = H$)

Se obtiene el compuesto del título a partir del ácido de fórmula V descrito en el ejemplo número 2, por reducción mediante borohidruro de sodio, según el
15 procedimiento descrito en el ejemplo 3. El ácido se re
cristaliza en acetato de etilo.

Rendimiento: 80%; punto de fusión: 142°C

Análisis: $C_{15}H_{18}O_3$: Calculado, %: C = 73,15 H = 7,37

Encontrado, %: C = 73,25 H = 7,28

20 EJEMPLO 7:

Acido γ -(hidroxi-3'-diclohexil)-4-fenil 7-2-
-propiónico

(Fórmula VII: $R = CH_3$, $R_2 = R_3 = R_4 = H$)

Se disuelven 2,44 g (10 milimoles) del deriva
25 do de fórmula V descrito en el ejemplo. 2 en 30 ml de

406329



agua, por adición de sosa, a pH 6, y se hidrogenan luego a la temperatura ambiente y a la presión ordinaria en presencia de 0,5 g de carbono al que se ha adicionado paladio en proporción de 5%. Al cabo de 3 horas, se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno. Se acidifica la solución filtrada. Se lleva a ebullición el precipitado aceitoso con 30 ml de ciclohexano, se decanta éste a ebullición y el aceite residual se cristaliza en óxido de isopropilo, seguidamente en benceno y por último en dicloroetano.

Rendimiento: 30%; punto de fusión: 133-143°C (mezcla de isómeros cis y trans).

Análisis: $C_{15}H_{20}O_3$: Calculado, %: C = 72,55 H = 8,12
Encontrado, %: C = 72,56 H = 8,31

Se obtiene el mismo producto, con un rendimiento de 87%, por hidrogenación del derivado de fórmula V descrito en el ejemplo 2, en solución acuosa de la sal sódica, en presencia de PtO_2 , o en solución en etanol o metanol con PtO_2 como catalizador.

EJEMPLO 8:

Acido γ -(oxo-3'-ciclohexil)-4-fenil 7-2-propiónico

(Fórmula VIII: $R = CH_3$; $R_2 = R_3 = R_4 = H$)

Se obtiene el compuesto del título por oxidación del ácido de fórmula VII descrito en el ejemplo 7,

406329

17



según el procedimiento descrito en el ejemplo 5. El producto bruto se transforma en semicarbazona, y se regenera luego por hidrólisis con HCl 5 N durante 2 horas. El producto se cristaliza en ciclohexano.

5 Rendimiento: 56%: punto de fusión (tubo): 88-90°C

Análisis: C₁₅H₁₈O₃: Calculado, %: C = 73,15 H = 7,37

Encontrado, %: C = 73,0 H = 7,60

EJEMPLO 9

10 Acido (metil-2'-oxo-3'-ciclohexen-1'-il)-4-
-fenilacético

(Fórmula V: R = R₂ = R₃ = H; R₄ = CH₃)

(A): Se lleva a cabo esta etapa por el modo operatorio del ejemplo 1.

(B - C): Se transforman 11 g (0,076 moles) de propionilacetato de etilo en derivado sodado por medio de etilato de sodio en 500 ml de etanol. Se añaden, a +5°C, 26 g (0,076 moles) del éster de fórmula II descrito en la etapa A del ejemplo 1, y a continuación 16 ml de sulfato de metilo. Después de 1 hora a 5°C, 20 seguida por 20 horas a la temperatura ambiente, se evapora el etanol y se toma el residuo con agua y éter. Se reúnen la fase etérea y los lavados etéreos, se lavan a pH 5, y se concentran a continuación. Se obtiene el éster de fórmula IV en forma de un residuo aceitoso.

25 (D): Se saponifica este aceite por ebullición

406329 17



con 110 ml de solución acuosa de CO_3Na_2 al 10% y 40 ml de etanol. Después de evaporación del etanol, redisolución en agua y decoloración con carbono, se precipita el ácido por acidificación, y se purifica por conversión en la sal sódica, la cual se lava con metanol y después con etanol. Por adicificación, se obtiene el ácido que se cristaliza en acetato de etilo.

Rendimiento: 10%; punto de fusión: 126°C

Análisis: $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3$: Calculado, %: C = 73,75 H = 6,60
Encontrado, %: C = 73,93 H = 6,80

EJEMPLO 10:

Acido (metil-4'-oxo-3'-ciclohexen-1'-il)-4'-fenilacético

(Fórmula V: $\text{R} = \text{R}_2 = \text{R}_4 = \text{H}$; $\text{R}_3 = \text{CH}_3$)

(A): Esta etapa se lleva a cabo por el modo operatorio del ejemplo 1.

(B - C): Se tratan 11 g (0,076 moles) de α -metil-acetilacetato de etilo como en el ejemplo 9, y se transforman en éster de fórmula IV, obtenido en forma de un aceite.

(D): Se saponifica este aceite, como en el ejemplo 9, y el ácido bruto obtenido por acidificación se cristaliza en acetato de etilo.

Rendimiento: 50%; punto de fusión: 134°C .

25

16.10.72

406329



Análisis: $C_{15}H_{16}O_3$: Calculado, %: C = 73,75 H = 6,60
Encontrado, %: C = 73,50 H = 6,48

EJEMPLO 11

5 Acido γ -(metil-2'-oxo-3'-ciclohexen-1'-il)-
-4-fenil γ -2-propiónico

(Fórmula V: $R_1 = R_4 = CH_3$; $R_2 = R_3 = H$)

(A): Esta etapa se lleva a cabo por el modo operatorio del ejemplo 2.

(B - C): Se transforman 31,5 g (0,21 moles)
10 de propionilacetato de etilo en derivado sodado por me
dio de etilato de sodio, y se condensan con 30,2 g
(0,085 moles) del éster de fórmula II descrito en el
ejemplo 2. Después del tratamiento habitual, se obtie
ne el éster de fórmula IV en forma de aceite.

15 (D): Se saponifica el éster bruto por ebulli
ción con 150 ml de solución acuosa de CO_3Na_2 al 10% y
60 ml de etanol. Después de evaporación del etanol y
filtración, se obtiene por acidificación un ácido acei
toso que se extrae con acetato de etilo. La evaporación
20 del disolvente deja un residuo que cristaliza en una
mezcla agua-metanol.

Rendimiento: 33%; punto de fusión: 124-125°C

Análisis: $C_{16}H_{18}O_3$: Calculado, %: C = 74,39 H = 7,02

Encontrado, %: C = 74,39 H = 7,24

25

406329



EJEMPLO 12:

Acido γ -(etil-2'-oxo-3'-ciclohexen-1'-il)-4-
-fenil 7-2-propiónico

(Fórmula V: $R = CH_3$; $R_2 = R_3 = R_4 = C_2H_5$)

5 (A): Se lleva a cabo esta etapa por el modo operatorio del ejemplo 2.

(B - C): El butirilacetato de etilo, transformado en derivado sodado por medio de etilato de sodio, se condensa con el éster de fórmula II descrito en el ejemplo 2. Después del tratamiento habitual, se obtiene el éster de fórmula IV en forma de un aceite.

(D): Se disuelve el éster bruto en etanol y se saponifica por ebullición con una solución acuosa de CO_3Na_2 al 10%, como en el ejemplo anterior. Se purifica la sal sódica por disolución en metanol, y luego en etanol, los cuales eliminan sucesivamente una materia mineral insoluble. El ácido liberado se extrae con acetato de etilo, y se cristaliza a continuación.

Punto de fusión: $120^{\circ}C$

20 Análisis: $C_{17}H_{20}O_3$: Calculado P.M.: 272

Encontrado (acidimetría) 275

EJEMPLO 13:

Acido γ -(metil-6'-oxo-3'-ciclohexen-1'-il)-
-4-fenil 7-2-propiónico

25 (Fórmula V: $R_3 = R_4 = H$; $R = R_2 = CH_3$)

406329

17 0



(A): Se disuelven 25 g (0,107 moles) de (propionil-4-
-fenil)-2-propionato de etilo en 50 ml de ácido acéti
co con 12,9 g (0,107 moles) de clorhidrato de piperi-
dina, 4,8 g (0,16 moles) de trioximetileno y 0,1 ml de
5 HCl concentrado. Después de 30 minutos a 90°, se des-
tila el ácido acético y se toma el residuo con agua y
éter. Se separa la fase acuosa, se alcaliniza y se
extrae con éter. Se seca éste último sobre CO_3K_2 y se
le añade una solución etérea de HCl anhidro. Se obtie
10 nen, después de escurrir, 32 g (81%) de clorhidrato
del éster de fórmula II.

Punto de fusión: 148°C.

(B - C): El clorhidrato del éster de fórmu
la II (0,087 moles) de introduce en una solución eta-
15 nólica de acetilacetato de etilo sodado (0,218 moles)
y se trata con sulfato de metilo, como en los ejemplos
anteriores. La reacción se termina con un período de
reposo de 17 horas a 20°, seguido por 4 horas de calen-
tamiento a reflujo. El éster de fórmula IV, bruto, se
20 obtiene por evaporación del etanol, extracción con éter
y lavado con agua.

(D): El éster de fórmula IV bruto se saponi-
fica con una solución acuosa de CO_3Na_2 al 10% como en
los ejemplos anteriores. El producto de acidificación
25 de la sal sódica se extrae sucesivamente con acetato

406329



de etilo y luego con óxido de isopropilo, y se purifica por cromatografía sobre alúmina. Se obtienen 7 g (26%) de un producto amorfo caracterizado por sus espectros infrarrojo y ultravioleta.

5 Análisis: $C_{16}H_{18}O_3$: Calculado: P.M. 258
Encontrado (acidimetría) 260

EJEMPLO 14

Acido γ (n-octil-6'-oxo-3'-ciclohexen-1'-il)-4-fenil 7-2-propiónico

10 (Fórmula V: $R = CH_3$; $R_3 = R_4 = H$; $R_2 = n-C_8H_{17}$)

(A): Esta etapa se lleva a cabo como en el ejemplo 13, a partir de (decanoil-4-fenil)-2-propionato de etilo.

(B - C): El clorhidrato del éster de fórmula la II se trata con acetilacetato de etilo sodado y sulfato de metilo, a 0° , seguidamente a 20° , y luego a reflujo durante 6 horas, como en el ejemplo 13.

(D): El éster de fórmula IV bruto se saponifica como en los ejemplos que anteceden. La sal sódica se extrae sucesivamente con isopropanol, y luego con metiletilcetona a ebullición. El residuo se transforma en ácido, se extrae con acetato de etilo, se decolora sobre carbón y se aísla en forma de aceite después de la evaporación del disolvente.

25 Rendimiento: 13%.

406329

17



Análisis: $C_{23}H_{32}O_3$: Calculado, % : C = 77,49 H = 9,05
 Encontrado, % : C = 77,20 H = 9,12

EJEMPLO 15

Acido γ -(n-octil-2'-oxo-3'-ciclohexen-1'-il)-
 -4-fenil γ -2-propiónico

5

(Fórmula V: R = CH₃, R₁ = R₂ = R₃ = H; R₄ = C₈H₁₇)

(A): Esta etapa se lleva a cabo por el método operatorio descrito en el ejemplo 2.

(B - C): El oxo-3-dodecanoato de etilo, trans
 10 formado en derivado sodado por medio de etilato de sodio, se condensa con el éster de fórmula II descrito en el ejemplo 2. Después del tratamiento habitual, se obtiene el éster de fórmula IV en forma de aceite.

(D): Se disuelve el éster bruto en etanol
 15 y se saponifica por ebullición con una solución acuosa al 10% de CO₃Na₂, como en los ejemplos anteriores. Después de acidificación, extracción con óxido de isopropilo y evaporación de este último, se obtiene el ácido buscado en forma cristalizada.

20 Punto de fusión = 54-57°C.

Análisis: $C_{23}H_{32}O_3$: Calculado, %: C = 77,49 H = 9,05
 Encontrado, %: C = 77,20 H = 9,10

Los derivados de fórmula (X) poseen propiedades antiinflamatorias y analgésicas que pueden ser
 25 utilizadas en terapéutica en particular para el trata

406329



17 OCT 1972

miento de enfermedades reumáticas (artritis reumatoide, reumatismo articular, espondilartritis, etc.), así como de inflamaciones locales.

Estas propiedades se ponen particularmente en evidencia por los ensayos farmacológicos clásicos que se indican a continuación:

(a) - Edema provocado por inyección subcutánea plantar, en una pata posterior de las ratas, de una solución de carragenina al 1%. Los animales se agrupan en lotes de 7 a 10 y se mantienen a 22°C. Los animales testigo reciben una solución de cloruro de sodio, por vía oral. Los animales tratados reciben, por la misma vía, la sustancia a estudiar, una hora antes de la inyección de carragenina. Los animales se sacrifican 3 horas después de la iniciación del edema, y se evalúa la protección contra el edema por comparación de los volúmenes de las patas posteriores en los animales testigo y en los animales tratados.

(b) - Eritema provocado por los rayos ultravioleta en las cobayas de los cuales se ha depilado previamente la zona dorso-lateral. La irradiación se realiza por medio de una lámpara de vapor de mercurio de 500 vatios, a 18 cm de la cual se exponen los animales durante dos minutos, una hora después de la administración del producto estudiado. La protección

406329

17 OCT 1972



contra el eritema se aprecia con arreglo a una escala arbitraria de 0 a +++.

(c) - Protección contra la desnaturalización de las proteínas, in vitro (compárese MIZUSHIMA, Arch. Int. Pharmaco. 1964, 149, 1 a 7, y 1965, 157, 115 a 124).

(d) - Ensayo de analgesia de KOSTER (Feder. Proceed. 1959, 18, 412), consistente en investigar la acción protectora de los productos estudiados contra el dolor provocado en el ratón por inyección intraperitoneal de ácido acético.

Los resultados obtenidos se resumen en la tabla siguiente.

TABLA

15	Producto del ejemplo	DA ₄₀ (40% de protección) contra el edema producido por la carragenina	DA ₅₀ (50% de protección) contra los rayos ultravioleta	Protección contra la desnaturalización de las proteínas	DA ₅₀ analgésica
	1	70 mg/kg por vía oral	50 mg/kg por vía oral	-	25 mg/kg por vía oral
20	2	1 mg/kg idem	0,7 mg/kg idem	++ (=fenilbutazona)	-
	4	15mg/kg idem	4 mg/kg idem	++	25 mg/kg por vía oral
	5	15 "	"	++	-
	7	0,3 "	"	++	-
25	9	25 "	"	++	30 mg/kg por vía oral
	10	-	20 " "	-	-
	11	2 mg/kg por vía oral	1,2 " "	++	-

406329



Los productos de fórmula (I) son poco tóxicos; la dosis mortal en la rata está comprendida por término medio entre 100 y 500 mg/kg por vía oral. No ejercen acción alguna sobre el sistema nervioso central.

5 Es posible administrar los derivados de fórmula (X) en forma de una composición terapéutica que comprende un tal derivado o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, y un vehículo terapéuticamente administrable.

10 La composición se puede administrar:

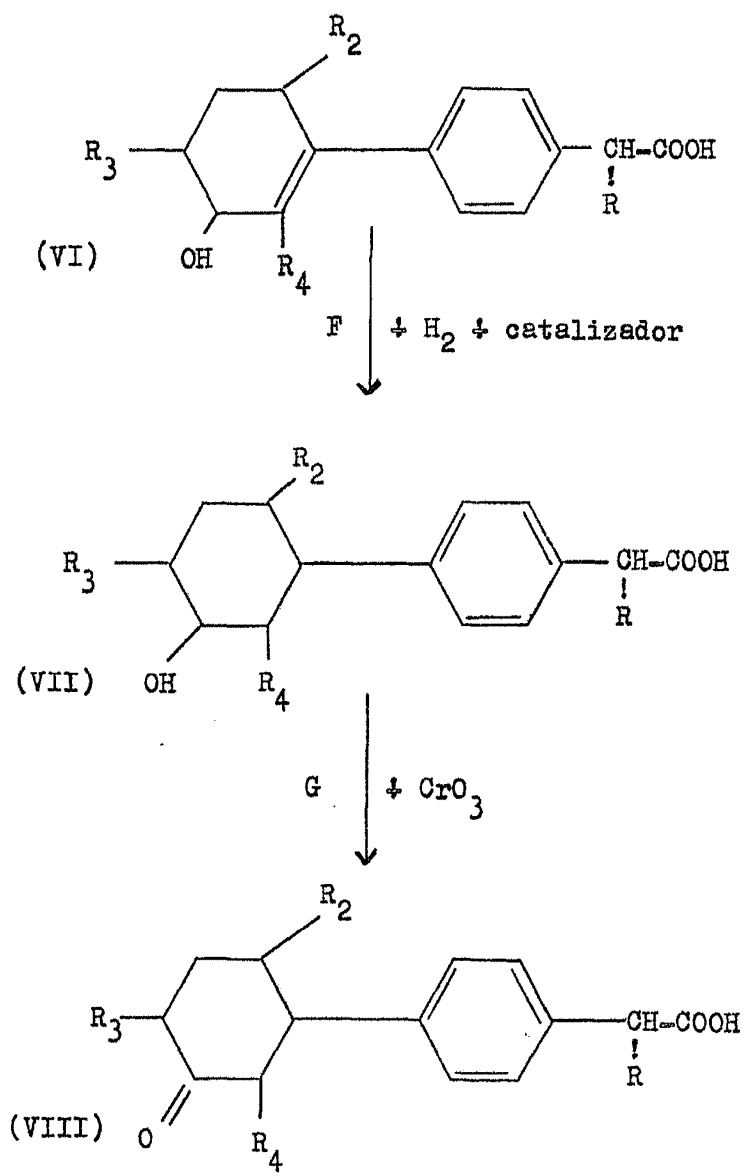
(a) por vía oral, en forma de comprimidos, cápsulas gelatinosas o cualquier otra fórmula farmacéutica conveniente, con los excipientes habituales, en contrándose el ingrediente activo particularmente en la forma del ácido de fórmula (X). La dosis administrable está comprendida, por término medio, entre 10 y 500 mg de ingrediente activo por día;

(b) en forma de supositorios, en dosis medias de 10 a 500 mg por día de ingrediente activo;

20 (c) en forma de soluciones inyectables a razón de 2 a 200 mg por día de ingrediente activo, particularmente en forma de sales hidrosolubles obtenidas con bases alcalinas u orgánicas no tóxicas.

25 Las dosis unitarias de la composición pueden contener de 1 a 250 mg de principio activo de acuerdo con la formulación farmacéutica adoptada y con el modo de administración a utilizar.

406329



406329



Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña el 4 de Septiembre de 1971, bajo el Número 41327/71 (Prov.), se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

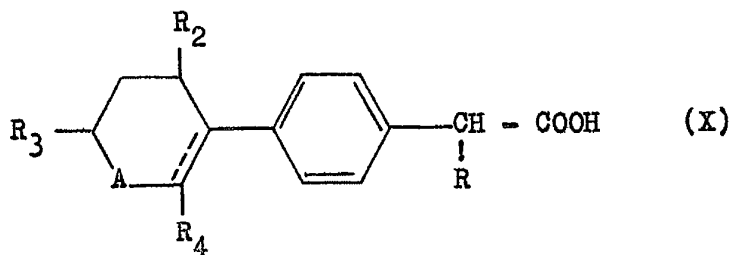
REIVINDICACIONES

15

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:

1.- Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula:

20



25

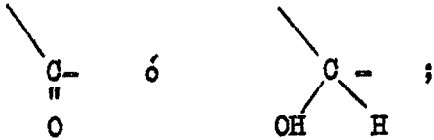
16.10.72

406329

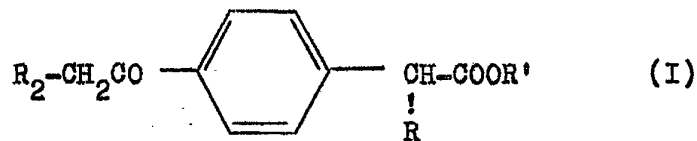
17 OCT 1972



en la cual A representa un grupo



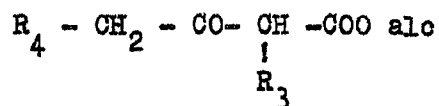
5 R, R₂, R₃ y R₄, que pueden ser idénticos o diferentes, representan, cada uno, hidrógeno o un grupo alcohilo, y --- representa un enlace carbono-carbono simple o doble; y sus sales formadas con bases minerales y orgánicas, caracterizado por el hecho de que: a) se ha-
10 ce reaccionar un compuesto de fórmula



15

en la cual R y R₂ tienen los significados anteriormente citados y R' es hidrógeno o un resto alcohilo inferior, con formaldehído y con un clorhidrato de amina
20 secundaria en medio alcohólico; b) se hace reaccionar el amino-éster obtenido, en presencia de un alcoholato de metal alcalino, con un sulfato de alcohilo y un ce-
to-éster de fórmula

25



16.10.72

R₃

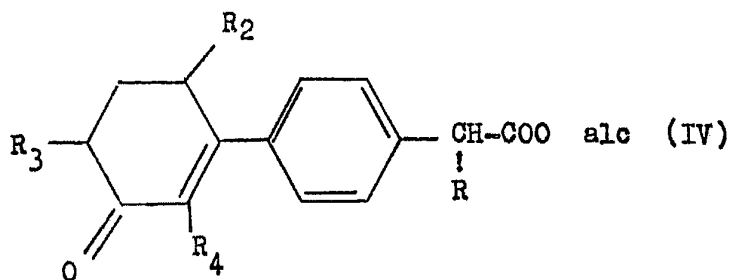
406329

17 Oct



en la cual R_3 y R_4 tienen los significados anteriormente citados y alc es un resto alcohilo inferior, obteniéndose así un éster de fórmula

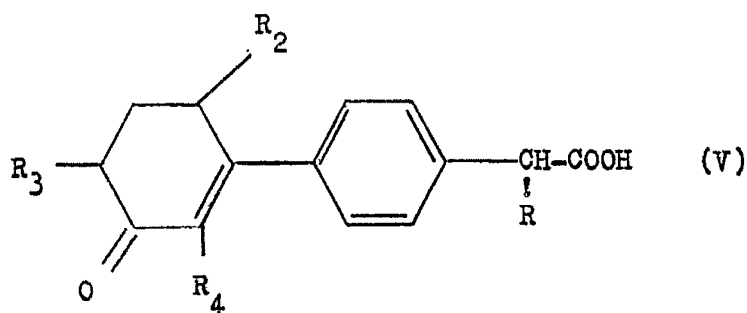
5



10

c) se saponifica el éster de fórmula (IV) para obtener el ácido correspondiente de fórmula

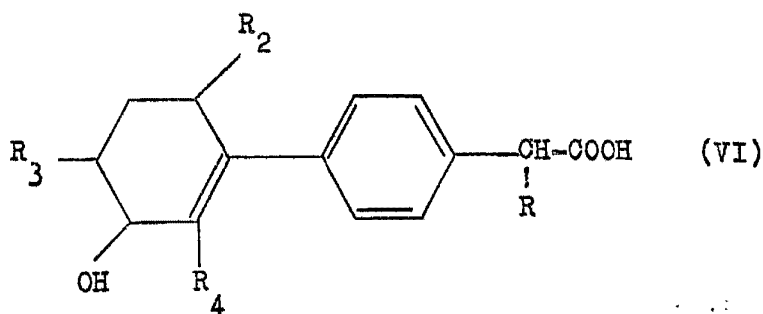
15



20

d) se reduce eventualmente este ácido para obtener el compuesto de fórmula

25



16.10.72

- 30 -

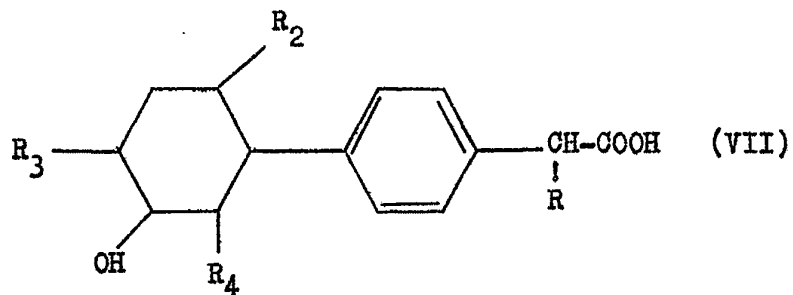
Bg

406329



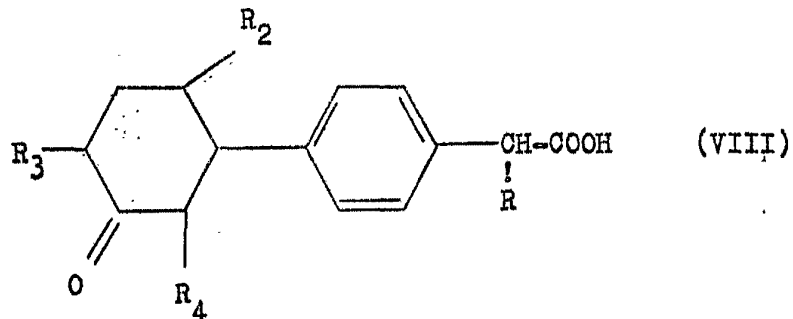
y después, eventualmente, e) se hidrogena el compuesto de fórmula (VI) para obtener el compuesto de fórmula

5

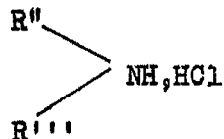


10 y, eventualmente, f) se oxida el compuesto de fórmula (VII) para obtener el compuesto de fórmula

15



20 2.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el clorhidrato de amina de la etapa a) responde a la fórmula



25

16.10.72

406329

17



en la cual R" y R'" son, cada uno de ellos, un grupo alcoholico, o representan, juntamente y con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo que puede contener otro heteroátomo.

5 3.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el cual la reducción de la etapa d) se efectúa por medio de un borohidruro de metal alcalino o de isopropilato de aluminio en alcohol isopropílico.

10 4.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el cual la hidrogenación de la etapa e) es una hidrogenación catalítica.

15 5.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por el hecho de que, con arreglo a una variante, se obtienen los compuestos de fórmula VII a partir del ácido obtenido en la etapa c) hidrogenando catalíticamente el enlace doble de este ácido y reduciendo simultáneamente el grupo CO en presencia de óxido de platino.

20 6.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el cual la oxidación de la etapa f) se efectúa por medio de bicromato de metal alcalino en medio ácido.

25 7.- Un procedimiento de acuerdo con la rei-

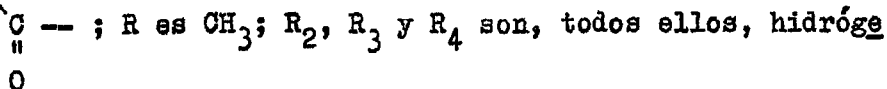
16.10.72

- 32 -

406329



vindicación 1, caracterizado por el hecho de que A es

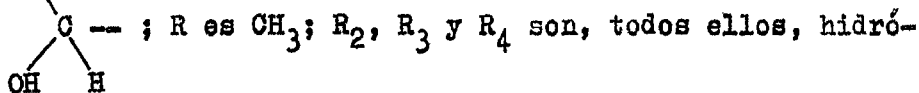


no, y --- es un enlace doble, y se obtiene el ácido

5 $\left[(\text{oxo-3}'\text{-ciclohexen-1}'\text{-il})\text{-4-fenil} \right]\text{-2-propiónico}$.

8.- Un procedimiento de acuerdo con la rei-

vindicación 1, caracterizado por el hecho de que A es



10 geno, y --- es un enlace simple, y se obtiene el áci-
do $\left[(\text{hidroxi-3}'\text{-ciclohexil})\text{-4-fenil} \right]\text{-2-propiónico}$.

9.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS
DERIVADOS DEL ACIDO FENILACETICO".

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

Esta Memoria consta de treinta y tres hojas
escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 17 OCT. 1972

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder

De