



406604

P. - 52.008

Case F-1949 D
TAKEDA'S Case
No. 59590

Rehecha I

F.C. 9-5-75

Int. Cl.:	C07C/A61K
-----------	-----------

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

entidad japonesa

establecida en 27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku,
Osaka, Japón

por: "UN METODO PARA LA PREPARACION DE ACIDO 3-(BENZOIL
TRISUSTITUIDO)-PROPIONICO"

(Clase Internacional C07c, A61k)

12-3-75.

406604

17 MAR 1975

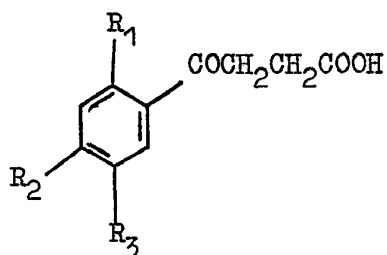


Esta invención se refiere a un nuevo ácido 3-(benzoilo trisustituido)-propiónico y a la producción del mismo.

5 Hasta la fecha, no ha sido descrito que los derivados del ácido benzoil propiónico tengan acción espasmolítica o relajante de la vesícula biliar, el conducto biliar común, en especial el esfínter de Oddi.

10 Los inventores presentes han descubierto que compuestos representados por la fórmula (I) que figura a continuación, tienen una fuerte acción espasmolítica o relajante sobre la vesícula biliar, el conducto biliar común, en especial el esfínter de Oddi, así como una fuerte actividad colerética y una baja toxicidad:

15



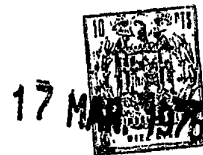
20

en la que R_1 es un grupo alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o hidroxilo, y R_2 y R_3 son, iguales o diferentes uno a otro, un grupo alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, ha

25

12-3-75.

406604



lógeno o un grupo alcohiltio de 1 a 4 átomos de carbono,
o son, en unión uno con otro, un grupo alcohilendioxi de
1 a 3 átomos de carbono, con tal que cuando R_1 es el gru
5 po alcoxi, al menos uno de R_2 y R_3 es el grupo alcoxi o
el grupo alcohiltio o R_2 y R_3 , son, en unión uno con
otro, el alcohilendioxi; cuando R_1 es el grupo alcohilo
o hidroxilo, R_2 y R_3 son, iguales o diferentes, el gru
po alcoxi, el grupo alcohiltio o, en unión uno con otro,
el alcohilendioxi; cuando R_2 y R_3 son metoxi, R_1 es un
10 grupo alcoxi de 2 a 4 átomos de carbono o hidroxilo y
cuando R_2 es el alcohilo y R_3 es metoxi, R_1 es un grupo
alcoxi de 2 a 4 átomos de carbono.

Con referencia a la fórmula (I), el grupo
alcohilo de R_1 , R_2 o R_3 puede ejemplificarse mediante
15 metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-buti
lo y terc-butilo, el grupo alcoxi de R_1 , R_2 o R_3 puede
ejemplificarse mediante metoxi, etoxi, n-propoxi, isopro
poxi, n-butoxi, sec-butoxi y terc-butoxi, el átomo de
halógeno de R_2 o R_3 puede ejemplificarse mediante cloro,
20 bromo, yodo y flúor, el grupo alcohiltio de R_2 o R_3 pue
de ejemplificarse mediante metiltio, etiltio, n-propil-
tio, isopropiltio, n-butiltio, sec-butiltio y terc-buti
tio y el grupo alcohilendioxi formado por unión de R_2 y
 R_3 puede ejemplificarse mediante metilendioxi, etilendio
xi o propilendioxi.
25

12-3-75.

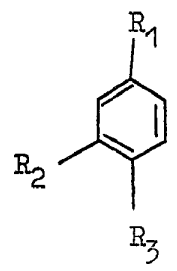
406604

17



El compuesto de fórmula (I) puede producirse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II)

5



(II)

10

en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen el mismo significado anteriormente expuesto, con un derivado reactivo del ácido succínico tal como anhídrido succínico, hemihaluro de hemiéster del ácido succínico, heminitrilo de hemiéster del ácido succínico o hemiéster del ácido succínico, e hidrolizando el compuesto resultante, si es necesario.

15

La forma de producir el compuesto (I) mediante la reacción entre el compuesto (II) y el derivado reactivo del ácido succínico varía con la clase de derivados del ácido succínico. Las formas típicas son las siguientes:

20

(A) La reacción entre el compuesto (II) y el anhídrido succínico da directamente el compuesto (I).

25

(B) La reacción entre el compuesto (II) y el hemihaluro de hemiéster del ácido succínico tal como el cloruro de β -metoxicarbopropionilo y el cloruro de β -etoxicarbopropionilo o heminitrilo de hemiéster del

12-3-75.

406604



17 MAR 1975

ácido succínico tal como β -cianopropionato de metilo o β -cianopropionato de etilo proporciona el éster que corresponde al compuesto (I) y la hidrólisis del éter proporciona el compuesto (I).

5 (C) La reacción entre el compuesto (II) y un hemiéster del ácido succínico tal como el succinato de monometilo y el succinato de monoetilo en presencia de ácido polifosfórico o éster polifosfato, proporciona el éster que corresponde al compuesto (I), y la hidrólisis del éster proporciona el compuesto (I).

10

La reacción de la forma anterior (A) o (B) se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente inerte adecuado tal como un hidrocarburo aromático o uno de sus derivados (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, o nitrobenceno), hidrocarburo alifático halogenado (por ejemplo cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloruro de etileno, o tetracloruro de etileno), éter (por ejemplo éter etílico, éter propílico, éter isopropílico, éter dimetílico del etilenglicol, o éter dietílico del etilenglicol) y disulfuro de carbono, y las mezclas de dos o más de ellos. Es deseable llevar a cabo la reacción bajo condiciones anhidras y en presencia de un cloruro metálico tal como el cloruro de aluminio anhidro, cloruro estánnico, cloruro de zinc y tetracloruro de titanio y la mezcla de dos o

15

20

25

12-3-75.

406604

17 MAR. 1975



más de ellos. La temperatura de reacción es, en general, de -70°C a 200°C y deseablemente está comprendida entre -10° y 100°C . La introducción de cloruro de hidrógeno seco al sistema de reacción puede servir para acelerar la reacción deseada.

5

La reacción de la forma (C) anterior puede llevarse a cabo convenientemente en ausencia de disolvente. En esta reacción puede emplearse ácido polifosfórico o éster polifosfato, y puede utilizarse en una cantidad en general de a 2 a 20 veces, preferiblemente 5 a 10 veces, la del compuesto (II). La temperatura de reacción es, en general, de 0° a 250°C , y deseablemente está comprendida entre 30° y 100°C . Las otras condiciones pueden ser las mismas que las de las reacciones (A) o (B).

10

15

Las reacciones de (B) y (C) proporcionan el éster que corresponde al compuesto (I). El éster, en la mezcla de reacción o aislado de la mezcla de reacción, se somete a hidrólisis. La hidrólisis se lleva a cabo bajo condiciones ácidas o alcalinas. En el caso de condiciones alcalinas, la hidrólisis puede llevarse a cabo convenientemente en presencia de agua o de una mezcla de agua y un alcohol inferior tal como metanol y etanol en presencia de una sustancia alcalina tal como el hidróxido de sodio o el hidróxido de potasio, bicarbona

20

25

12-3-75.



406604

17 MAR. 1975

to de sodio carbonato de sodio, o carbonato de potasio, a una temperatura comprendida entre -10° y 150°C aproximadamente. En el caso de condiciones ácidas la hidrólisis puede llevarse a cabo convenientemente en agua o en
5 la mezcla de agua y un alcohol inferior tal como metanol y etanol, un éter tal como tetrahidrofurano y dioxano o un ácido orgánico tal como el ácido fórmico y el ácido acético en presencia de un ácido mineral tal como el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico y el ácido fosfórico
10 a una temperatura comprendida entre unos -10° y 150°C . En la reacción de (C), después de que la condensación entre el compuesto (II) y el hemiéster del ácido succínico es completa, el ácido polifosfórico o el éster polifosfato en la mezcla de reacción se hidroliza por adición de agua y la hidrólisis del éster del compuesto (I)
15 se lleva a cabo fácilmente mediante la adición de un disolvente orgánico acuoso y calentando la mezcla de reacción.

Con objeto de aislar el compuesto deseado
20 (I) de cualquiera de las mezclas de reacción comprendidas entre las descritas anteriormente, puede emplearse cualquier forma convencional. Por ejemplo, se emplean ventajosamente destilación en corriente de vapor, extracción con un disolvente o una solución alcalina, destilación o cromatografía.
25

12-3-75.

406604

17 MAR. 1975



El compuesto (I) puede obtenerse en forma de sal farmacéuticamente aceptable, tal como una sal metálica, por ejemplo una sal de sodio, calcio, magnesio, litio, amonio, o una sal de amina.

5

El compuesto (I) así producido es nuevo y tiene una potente acción espasmolítica o relajante sobre la musculatura lisa de la vesícula biliar, el con-
ducto biliar común, en especial el esfínter de Oddi, así como una fuerte actividad colerética y toxicidad
10 baja, por lo que es muy útil como agente terapéutico para colecistopatías, en especial disquinesia biliar y colelitiasis, o colagogo.

10

El compuesto (I) puede administrarse por vía oral en forma de tabletas, gránulos, o polvo, o me-
15 diante inyección.

15

La dosis diaria eficaz típica del compues-
to (I) está comprendida habitualmente, entre unos 20 y
1000 mg, deseablemente 50 a 300 mg, cuando se adminis-
tra por vía intravenosa al hombre adulto. Como es lógi-
20 co, también es eficaz una dosis aumentada o disminuida, según sean los síntomas.

20

En los ejemplos siguientes, la relación entre partes en peso y partes en volumen corresponde a
24 la relación entre el gramo y el mililitro.

24

12-3-75.

406604

17



Ejemplo 1

A una mezcla de 7,5 partes en peso de 1,2,4-trietoxibenceno, 40 partes en volumen de tetracloroetano y 7,5 partes en peso de anhídrido succínico, se añaden 23 partes en peso de cloruro de aluminio anhidro y la mezcla se agita durante 1 hora a 25°C y durante otras 2 horas a 60°C. Después de añadir 50 partes en peso de hielo y 50 partes en volumen de ácido clorhídrico concentrado, la mezcla de reacción se somete a destilación en corriente de vapor. Después de enfriar se recogen los cristales separados del líquido restante mediante filtración y se recrystalizan en etanol acuoso, con lo que se obtienen 2,5 partes en peso de ácido 3-(2',4',5'-trietoxibenzoil)-propiónico, en forma de agujas incoloras. Punto de fusión 150°-151°C.

Ejemplos 2 a 4

Según un modo similar al del Ejemplo 1, se obtienen los compuestos siguientes.

Ejemplo N°	Compuesto	Punto de fusión (°C)
20	2 Acido 3-(2'-etoxi-4',5'-dimetoxibenzoil)-propiónico	156-158
	3 Acido 3-(2'-n-butoxi-4',5'-dimetoxibenzoil)-propiónico	156-157
25	4 Acido 3-(2',4',5'-tri-n-butoxibenzoil)-propiónico	117-118

12-3-75.

406604

17 MAR 1975



Ejemplo 5

A la mezcla de 9,0 partes en peso de 3,4-dietoxitolueno, 6,0 partes en peso de anhídrido succínico y 100 partes en volumen de tetracloruro de carbono, se añaden 27 partes en peso de cloruro de aluminio anhidro. La mezcla se agita durante 1 hora a 25°C y se calienta a reflujo suavemente durante 2 horas. Después de enfriar, se añaden a la mezcla 70 partes en peso de hielo y 70 partes en volumen de ácido clorhídrico concentrado, y después se añade dicloruro de metileno, sacudiendo la mezcla total. Se separa la capa de disolvente orgánico y se extrae con una solución acuosa 2N de carbonato sódico. La solución acuosa se ajusta con ácido clorhídrico diluido a pH 2,5 con lo que se obtiene el ácido 3-(2'-metil-4',5'-dietoxibenzoil)-propiónico en forma de cristales. La recristalización de los cristales proporciona 10,0 partes en peso de láminas incoloras que funden a 116°-117°C.

Ejemplos 6-13

De modo similar al del Ejemplo 5, se obtienen los compuestos siguientes.

12-3-75.

406604

17 MAR 1975



Ejemplo No	Compuesto	Punto de fusión (°C)
6	Acido 3-(2',4'-dimetoxi-5'-clorobenzoil)-propiónico	185-187
7	Acido 3-(2'-n-propil-4'-metoxi-5'-etoxibenzoil)-propiónico	93
8	Acido 3-(2'-n-propil-4'-metoxi-5'-n-propoxibenzoil)-propiónico	70
9	Acido 3-(2'-n-propil-4'-metoxi-5'-n-butoxibenzoil)-propiónico	85-86
10	Acido 3-(2',4'-dietoxi-5'-clorobenzoil)-propiónico	172-173
11	Acido 3-(2'-metoxi-4'-t-butil-5'-etoxibenzoil)-propiónico	135-137
12	Acido 3-(2',4'-dietoxi-5'-etilbenzoil)-propiónico	153-155
13	Acido 3-(2'-metoxi-4'-cloro-5'-metoxibenzoil)-propiónico	186-188

Ejemplo 14

20 A una mezcla de 13,6 partes en peso de 1-etoxi-3,4-dimetoxibenceno, 12 partes en peso de cloruro de β -etoxicarbopropionilo y 65 partes en volumen de benceno, se añaden 18 partes en peso de cloruro estánnico anhidro, durante 25 minutos y la mezcla se agita a 25°C durante 1 hora. La mezcla se enfría a 5°C y

25
12-3-75.

406604

17 MAR. 1975



se añaden, con agitación, 130 partes en volumen de ácido clorhídrico de 20%. A la mezcla se añaden 250 partes en volumen de cloruro de metileno y se agita fuertemente. Se separa la capa de cloruro de metileno y se extrae
5 dos veces con una solución acuosa al 5% de bicarbonato sódico, lavándose después dos veces con agua. Después de secar con cloruro cálcico anhidro, se destila el disolvente.

Al residuo se añaden 120 partes en volumen de metanol y 95 partes en volumen de hidróxido potásico metanólico 1N. Se agita la mezcla a 60°C durante 1 hora. Después de eliminar el metanol por destilación a presión reducida, se añaden al residuo 150 partes en volumen de agua y 100 partes en volumen de cloruro de metileno y se agita fuertemente la mezcla. La
10 capa acuosa se separa y se ajusta a pH 2,5 con ácido clorhídrico concentrado con lo que se obtienen 14 partes en peso de ácido 3-(2'-etoxi-4',5'-dimetoxibenzoil)-propiónico como cristales de color amarillo pálido. Punto de
15 fusión 156°-158°C.
20

Ejemplos 15-22

De forma semejante a la del Ejemplo 14,
23 se obtienen los compuestos siguientes.

12-3-75.

406604

17 MAR 1975

Ejemplo No	Compuesto	Punto de fusión (°C)
15	Acido 3-(2',4',5'-trietoxi benzoil)-propiónico	150-151
5	16 Acido 3-(2'-n-butoxi-4',5'-di metoxibenzoil)-propiónico	156-157
	17 Acido 3-(2'-metoxi-4',5'-meti lendioxibenzoil)-propiónico	140-141
	18 Acido 3-(2'-n-propil-4',5'-me tilendioxibenzoil)-propiónico	138-139
10	19 Acido 3-(2'-n-propil-4'-metoxi- -5'-n-butoxibenzoil)-propiónico	85-86
	20 Acido 3-(2'-etoxi-4'-metil-5'-me tiltioxibenzoil)-propiónico	117-118
15	21 Acido 3-(2'-metoxi-4'-cloro-5'- -metoxibenzoil)-propiónico	186-188
	22 Acido 3-(2'-metoxi-4'-t-butil benzoil-5'-etoxi)-propiónico	135-137

Ejemplo 23

20 En 30 partes en volumen de éter etílico anhidro se disuelven 3,0 partes en peso de 1,2,4-trietoxibenceno y 3,0 partes en peso de β -cianopropionato de metilo. A la solución se añaden 2,0 partes en peso de cloruro de zinc anhidro y 2,0 partes en peso de cloruro de aluminio anhidro. Se hace pasar cloruro de hidrógeno gaseoso a través de la mezcla durante 30 minutos.

25
12-3-75.

406604¹⁷



5 Se deja en reposo la mezcla a 15°C durante 15 horas y se añaden a la misma 100 partes en volumen de éter etílico. Después de separar la capa superior, el residuo se mezcla con 100 partes en volumen de ácido clorhídrico al 20% y se calienta a reflujo durante 30 minutos con lo que se separan cristales de color amarillo pálido. Después de enfriar, se recogen los cristales por filtración (rendimiento: 4,3 partes).

10 Los cristales así obtenidos se mezclan con 30 partes en volumen de metanol y 50 partes en volumen de hidróxido potásico metanólico 1N y se calienta durante 40 minutos. Después de separar el disolvente, el líquido restante se disuelve en 70 partes en volumen de agua y se neutraliza con ácido clorhídrico concentra-
15 do, con lo que se obtienen 3,0 partes en peso de ácido 3-(2',4',5'-trietoxibenzoil)-propiónico en forma de cristales que funden a 150°C-151°C.

Ejemplo 24

20 De forma semejante a la del Ejemplo 23 se obtiene el ácido 3-(2',4',5'-tri-n-butoxibenzoil)-propiónico en forma de cristales incoloros que funden a 117°C-118°C.

Ejemplo 25

25 Se calienta a 50°C durante 1 hora una mezcla de 12 partes en peso de 3,4-dietoxitolueno, 10 par-
12-3-75.

406604

17 MAR 1975

tes en peso de éster monoetílico del ácido succínico y
100 partes en peso de ácido polifosfórico. A la mezcla
se añaden 200 partes en volumen de agua helada y la mez
cla se extrae con éter etílico. Por destilación del di
5 solvente se obtienen 15 partes en peso de 3-(2'-metil-
-4',5'-dietoxibenzoil)-propionato de etilo, en forma de
cristales que funden a 81-82°C.

Los cristales se añaden a una mezcla de
70 partes en volumen de metanol y 70 partes en volumen
10 de hidróxido potásico metanólico 1N y se calienta a 50°C
durante 1 hora. Después de separar el metanol, el líqui
do restante se disuelve en agua y se neutraliza con áci
do clorhídrico concentrado, con lo que se obtiene, en
forma de cristales, el ácido 3-(2'-metil-4',5'-dietoxiben
15 zoil)-propiónico. La recristalización en metanol acuoso
proporciona 12 partes en peso de laminillas incoloras
que se funden a 116°C-117°C.

Ejemplos 26-31

De forma semejante a la del Ejemplo 25 se
20 obtienen los compuestos siguientes:

12-3-75.

406604



5 con agua y seca. Se destila el disolvente. Al residuo se añaden 30 partes en volumen de metanol y 30 partes en volumen de hidróxido potásico metanólico 1N. La mezcla se agita durante 40 minutos a 50°C y se destila el disolvente.

10 El residuo se disuelve en 100 partes en volumen de agua y se lava con 30 partes en volumen de éter dietílico. El pH de la mezcla se ajusta a 2,5 con ácido clorhídrico concentrado con lo que se obtiene en forma de cristales el ácido 3-(2',4',5'-trietoxibenzoil)-propiónico. La recristalización de los cristales en acetona acuosa proporciona 4,1 partes en peso de láminas incoloras que funden a 150-151°C.

15 Esta solicitud, que corresponde a las presentadas en Japón, el 13 de Septiembre de 1971, Nos. 71087/71 y 71088/71, y el 29 de Diciembre de 1971, No 3167/72, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

19 Los puntos de invención propia y nueva,
12-3-75.

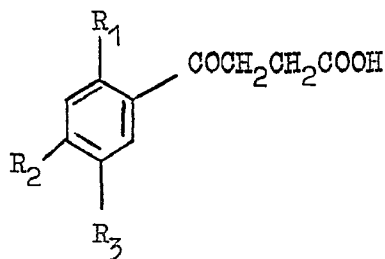
406604

17 MAR 1975



que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

5 1a.- Un método para la preparación de ácido 3-(benzoil trisustituido)-propiónico de fórmula



10 en la que R_1 es un grupo alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o hidroxilo, y R_2 y R_3 son, iguales o diferentes uno de otro, un grupo alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo
15 alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, halógeno o un grupo alcoholtilio de 1 a 4 átomos de carbono, o son, en unión uno con otro, un grupo alcoholendioxi de 1 a 3 átomos de carbono, con tal que cuando R_1 es el grupo alcoxi, al menos uno de R_2 y R_3 es el grupo alcoxi o el
20 grupo alcoholtilio, o R_2 y R_3 son, en unión uno con otro, el alcoholendioxi; cuando R_1 es el grupo alcoholo o hidroxilo, R_2 y R_3 son, iguales o diferentes, el grupo al
17
12-3-75.

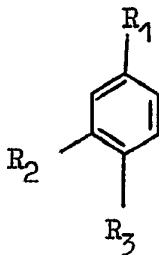


406604

17 MAR. 1976



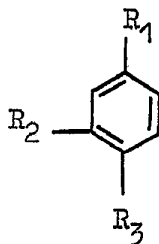
5 coxi, el grupo alcohiltilio o, en unión uno con otro, el alcoholendioxi; cuando R_2 y R_3 son metoxi, R_1 es un grupo alcoxi de 2 a 4 átomos de carbono o hidroxilo y cuando R_2 es el alcoholilo y R_3 es metoxi, R_1 es un grupo alcoxi de 2 a 4 átomos de carbono, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula



en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen el mismo significado antes expuesto, con un derivado reactivo del ácido succínico, e hidrolizar el compuesto que resulta, si es necesario.

10

2ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en el que se hace reaccionar un compuesto de fórmula



12

en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen el mismo significado antes

12-3-75.

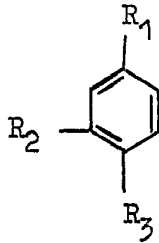
406604¹⁷



expuesto, con anhídrido succínico.

3^a.- Un método según la reivindicación 2^a,
en el que R₁ es el grupo alcoxi y R₂ y R₃ son, iguales
o diferentes uno de otro, el grupo alcoxi o, en unión
5 uno con otro, el alcoholendioxi.

4^a.- Un método según la reivindicación 1^a,
en el que se hace reaccionar un compuesto de fórmula



en la que R₁, R₂ y R₃ tienen el mismo significado antes
expuesto, con un hemihaluro de hemiéster del ácido suc-
cínico o un heminitrilo de hemiéster del ácido succíni-
co, y el compuesto resultante se somete a hidrólisis.

5^a.- Un método según la reivindicación 4^a,
en el que R₁ es el grupo alcoxi y R₂ y R₃ son, iguales
o diferentes uno de otro, el grupo alcoxi o, en unión
15 uno con otro, el alcoholendioxi.

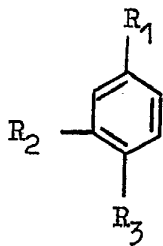
6^a.- Un método según la reivindicación 1^a,
en el que se hace reaccionar un compuesto de fórmula

12-3-75.



406604

17 MAR



en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen el mismo significado antes expuesto, con un hemiéster del ácido succínico en presencia de ácido polifosfórico o éster polifosfato, y el compuesto resultante se trata con un ácido o un álcali.

5

7^a.— Un método según la reivindicación 6^a, en el que R_1 es el grupo alcoxi y R_2 y R_3 son, iguales o diferentes uno de otro, el grupo alcoxi o, en unión uno con otro, el alcohilendioxi.

10

8^a.— Un método para la preparación de ácido 3-(benzoil trisustituido)-propiónico.

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

Esta Memoria consta de veintiuna hojas escritas a máquina por una sola cara.

15

Madrid,

17 MAR. 1975

P. A.

Alberio de Eizaburu
Por Poder.

12-3-75.
G.D.S.

