

(Como divisional de la solicitud de patente N°
385.621 del 17 de Noviembre de 1970)

Int. Cl. 007C/1A01K



413274

413214

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: MERCK & CO., INC .

RESIDENCIA: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY,
New Jersey 07065, USA

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
ACIDO 5-FLUOR-2-METIL-1-(P-METILSULFINIL-
BENCILIDEN)-3-INDENIL-ACETICO"

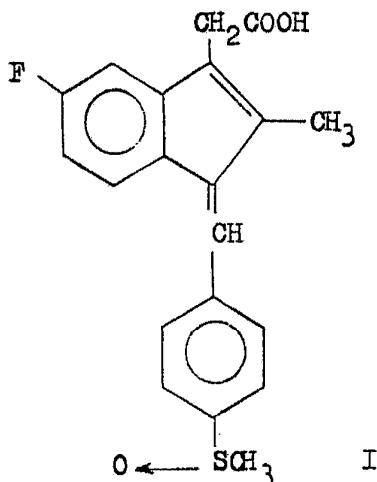
Prioridad: Patente Estadounidense n. 33.972 del 1.5.70

413274

2 ABR. 1978



1 Este invento se refiere a procedimientos para la
preparación de ácido 5-flúor-2-metil-1-(4'-metilsulfinil-
benciliden)-3-indenil-acético de Fórmula I.



15 Este compuesto presenta actividad anti-inflamatoria,
antipirética y analgésica y es útil en el tratamiento de las
enfermedades que producen dolor, fiebre o inflamación. En
el tratamiento de estas enfermedades, el ácido 5-flúor-2-
metil-1-(4'-metilsulfinilbenciliden)-3-indenil-acético pue-
de ser administrado tópicamente, por vía oral, por vía rec-
20 tal o parenteralmente, en dosis que oscilan aproximadamente
entre 0,1 mg y 50 mg/kg de peso corporal y día (preferi-
blemente entre 1 mg y 15 mg/kg de peso corporal y día apro-
ximadamente).

25 Los expertos en la técnica observarán que el ácido
5-flúor-2-metil-1-(4'-metilsulfinilbenciliden)-3-indenil-
acético puede ser isomerizado en sus isómeros cis y trans
por procedimientos muy conocidos. El isómero cis es la for-
ma isomérica en la cual la función bencilideno está alineaa-
da bajo el anillo fenílico del núcleo de indeno. Además,
debe observarse que el isómero cis es químicamente más es-

30

413274



1 table y biológicamente más activo que el isómero trans.

Debe observarse también que el átomo de azufre en el ácido 5-flúor-2-metil-1-(4'-metilsulfinilbenciliden)-3-indenil-acético antes mencionado representa un centro asimétrico y que el compuesto puede ser resuelto en sus formas (+) y (-) por procedimientos conocidos.

5 También debe observarse que este compuesto es polimórfico y tiene más de una estructura cristalina y, por lo tanto, puede ser aislado en estado sólido con diferentes puntos de fusión.

10 En el pasado, se han preparado otros ácidos 1-benciliden-3-indenil-acéticos por condensación de un benzaldehído sustituido con un éster de ácido acético sustituido según una reacción de Claisen o con un éster de ácido propiónico α -halogenado según una reacción de Reformatsky. El éster insaturado resultante es reducido e hidrolizado para dar un ácido β -arilpropiónico en el cual se cierra el anillo para formar una indanona. La cadena lateral de ácido alifático es introducida después mediante una reacción de Reformatsky o de Wittig y el 1-sustituyente es introducido en el ácido o éster indenil-acético resultante por reacción de dicho derivado de ácido acético con un aldehído o cetona aromáticos de la fórmula estructural deseada y deshidratación para formar el ácido indenil-acético deseado.

25 Un objeto de esta invención es proporcionar nuevos procedimientos para la preparación de ácido 5-flúor-2-metil-1-(4'-metilsulfinilbenciliden)-3-indenil-acético.

30 El objeto de esta invención es la preparación de ácido 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-3-indenil-acético por un procedimiento en el que se introduce el

413274

2



1 grupo p-metil-sulfinilbencilideno en la posición 1 del núcleo de indeno como última etapa en la preparación de ácido 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-3-indenil-acético. Otros objetos se pondrán en evidencia más adelante.

5 De acuerdo con esta invención, el ácido 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-3-indenil-acético puede ser preparado por introducción de un grupo p-metilsulfinilbencilideno en la posición 1 del núcleo de indeno. A continuación se incluye una discusión de un número representativo de los procedimientos mediante los cuales es introducida la función p-metilsulfinilbencilideno en el núcleo de indeno.

15 Esto puede conseguirse mediante muchos procesos de condensación, por ejemplo por condensación aldólica de p-metilsulfinilbenzaldehído con ácido 5-flúor-2-metil-3-indenil-acético, seguido de deshidratación. Alternativamente, se puede utilizar una reacción de Grignard seguida de deshidratación, en la que se hace reaccionar p-metilsulfinilbenzaldehído con un haluro de indenil-magnesio apropiadamente sustituido. Esta reacción puede efectuarse empleando alquil-litio o alquil-cinc en lugar del reactivo de Grignard. El ácido 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-3-indenil-acético también puede ser preparado vía el nitroestireno por reacción de ácido 1-ceto-3-indenil-acético con p-metilsulfinil- α -nitrotolueno, seguido de reducción del grupo nitro y separación del grupo amino resultante. Este compuesto también puede ser preparado por reacción del éster de ácido 1-ceto-3-indenil-acético con un haluro de p-metilsulfinil-bencilfosfonio, seguido de separación del óxido de trifenilfosfina resultante o empleando fosfito

413274



1 de trifenilo de forma análoga. Este compuesto se prepara también por condensación de una bencina adecuadamente sustituida con un 1-metilenindeno sustituido.

5 Alternativamente, el ácido 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-3-indenil-acético puede ser preparado por muchos otros procedimientos en los cuales se elimina el grupo indeseado como última etapa después de haber introducido la función p-metilsulfinilbencilideno en el núcleo de indeno. Por ejemplo, el ácido 1-ceto-3-indenil-acético puede hacerse reaccionar con el ácido p-metilsulfinilfenilacético, en cuyo caso la descarboxilación es la última
10 etapa. Otras ilustraciones de este tipo de reacción son los procedimientos en los que se emplean procesos de desulfonación, desulfurización, desaminación, deshidratación y deshidrohalogenación después de haber insertado la función
15 bencilideno en el núcleo de indeno. La deshidratación utilizada en este sentido es equivalente a la preparación del compuesto en cuestión por oxidación.

20 El material de partida para el procedimiento de la presente invención puede ser preparado formando el ácido β -arilpropiónico a partir de cloruro de p-acetil-aminobencilo, p-acetilaminobenzaldehído o cualquier otro haluro de acilaminobencilo o aldehído mediante una síntesis con éster malónico. El ácido β -arilpropiónico es después cerrado en anillo para formar una indanona y la cadena lateral de ácido alifático es introducida mediante una reacción de Reformatsky o Wittig para formar un ácido 5-flúor-2-metil-3-indenil-acético.
25

30 Los siguientes ejemplos son presentados para ilustrar mejor la presente invención:

413274₂



EJEMPLO 1

1 Etapa A: 5-flúor-2-metil-1-(4'-metilsulfinilbencil)indeno

5 A una solución de 0,1 moles de 1-(4'-metiltioben-
cil)-2-metil-5-fluorindeno en 100 ml de benceno se añaden
gota a gota, con agitación, 1086 g (0,1 moles) de hipoclori-
to de terc-butilo. Cuando se ha desvanecido el color amari-
llo inicial, se separan los disolventes a presión reducida
y el residuo de sulfóxido es utilizado directamente en la
siguiente etapa.

10 Etapa B: Acido 5-flúor-2-metil-1-(4'-metilsulfinilbenciliden)-
3-indenil-acético

15 Una solución de 7,61 g (0,1 moles) de ácido glicólico
cristalino en 120 ml de piridina se neutraliza por adición
de una solución al 40 % de hidróxido de bencilmetilamonio
(Tritón B) en piridina (alrededor de 42 ml); después se agre-
ga 1 ml extra de Tritón B, seguido de 50 ml de benceno. La
solución, contenida en un matraz provisto de una columna de
fraccionamiento y un tubo de entrada de nitrógeno, es desai-
reada a fondo con nitrógeno puro y se añaden 0,1 moles del
20 sulfóxido de la etapa A. Manteniendo la corriente de nitró-
geno, la mezcla se calienta para que destile muy lentamente.
El heteroazeótropo de benceno-agua-piridina condensa; se con-
tinúa calentando hasta que no aparece más agua. Después se
separa el benceno.

25 La solución anterior se deja enfriar a la temperatura
ambiente. Se desconecta la fuente de nitrógeno y la solución
se continúa agitando con acceso al aire. Se forma 3-indenil-
peróxido en la deshidrogenación a fulveno y oxidación del tio-
éter a sulfóxido. Se continúa la exposición hasta que una mues-
30 tra de ensayo bajo nitrógeno no indica la persistencia de per

413274



1 óxido por el ensayo de yoduro de almidón. Después se separa
la piridina a vacío y el residuo se trata con 200 ml de ácido
acético N, precipitando de esta forma el ácido 5-flúor-2-metil-
1-(4'-metilsulfinilbenciliden)-3-indenil-acético crudo, que
5 después es purificado por recristalización, p.f. 184-186°C.

EJEMPLO 2

A. Cloruro de D,L-p-metilsulfinilbencilfosfonio

Se agitan 131,2 g (0,5 moles) de trifenilfosfina y
600 ml de acetato de etilo mientras se añade una solución de
10 94,35 g (0,5 moles) de cloruro de p-metilsulfinilbencilo (del
Ejemplo 1 A) en 200 ml de acetato de etilo. La mezcla se agi-
ta durante 2 horas a 25°, se filtra y el precipitado se seca
a vacío a 50°. El residuo se recristaliza en cloruro de meti-
leno-acetato de etilo dando el cloruro de D,L-p-metilsulfinil
15 bencilfosfonio.

B. Acido D,L-cis-5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbencili-
den)-3-indenil-acético

A 22,44 g (0,2 moles) de terc-butóxido potásico en
140 ml de dimetilsulfóxido se añade gota a gota una solución
20 de 90,2 g (0,2 moles) de la sal de fosfonio previamente pre-
parada en 600 ml de DMSO. Transcurridos 6 minutos, se añaden
55,26 g (0,2 moles) de 5-flúor-1-ceto-2-metil-3-indenil-ace-
tato de terc-butilo (del Ejemplo 1 C). En 200 ml de DMSO. La
mezcla se agita durante una hora a la temperatura ambiente
25 (25°) y se vierte sobre 2 litros de agua de hielo y un litro
de hexano. Después de sacudir la mezcla, se filtra para sepa-
rar el óxido de trifenilfosfina y la fase acuosa se extrae con
diez porciones de 200 ml de hexano. Los extractos en hexano
30 combinados se lavan con cuatro porciones de 500 ml de agua y
300 ml de solución salina saturada. El extracto en hexano se

413274²



1 seca ($MgSO_4$), se concentra a sequedad y el residuo se recris-
taliza dando D,L-cis-5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenci-
liden)-3-indenil-acetato de terc-butilo. Este éster es trata-
do como en el Ejemplo 1 para obtener el producto.

5

EJEMPLO 3

A. Acido D,L-p-metilsulfinilfenilacético

A 91,12 g (0,5 moles) de ácido 4-metiltiofenilacéti-
co en 3 litros de acetona/metanol 1:1 se añaden gota a gota,
a la temperatura ambiente y con agitación, 160 g (0,75 moles)
10 de meta-peryodato sódico en 250 ml de agua. La mezcla se agi-
ta a la temperatura ambiente durante 2 horas y después se
vierte en 5 litros de agua y 10 litros de cloruro de metileno.
Se separan las fases y la fase acuosa se extrae con dos por-
ciones de 2 litros de cloruro de metileno. Las fases orgáni-
cas combinadas se secan ($MgSO_4$) y se concentran a vacío dando
15 un residuo que se recristaliza en acetona - n-hexano para dar
el producto, ácido DL-p-metilsulfinilfenilacético.

15

B. Acido D,L-cis-trans-5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinil)(α -
carboxibencilden)-3-indenil-acético

20

Se calientan a reflujo hasta que ha destilado la canti-
dad teórica de agua 39,65 g (0,2 moles) de ácido D,L-p-metil-
sulfinilfenilacético, 44,04 g (0,2 moles) de ácido 5-flúor-
1-ceto-2-metil-3-indenil-acético, 2,0 g de benzoato de N-etil-
piperidina y 100 ml de benceno. La mezcla se lleva a sequedad
25 en vacío y el residuo se recristaliza en metanol-agua dando
una mezcla de diácidos cis y trans.

25

C. Acido DL-cis-5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbencilden)-
3-indenil-acético

30

La mezcla de ácidos de la etapa anterior se calienta a
190° durante 20 minutos para producir la descarboxilación. La

413274²



1 mezcla resultante se enfría y cromatografía para separar los
isómeros geométricos y el isómero trans es isomerizado a la
forma cis como se ha descrito previamente.

EJEMPLO 4

5 A. D,L-5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinil- α -clorobencil)-3-in-
denil-acetato de terc-butilo

A 200 ml de éter se añaden 81,8 g (0,2 moles) de ácido
5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinil- α -clorobencil)-3-indenil-
acético, 5 ml de ácido sulfúrico concentrado y alrededor de
10 48 ml (0,6 moles) de isobutileno. La mezcla se agita a la
temperatura ambiente durante 18 horas, se enfría a 0° y el con-
junto se vierte en un embudo de separación que contiene una
mezcla de 28 g de hidróxido sódico en 100 ml de agua y 100 g
de hielo. Se separan las capas, se extrae la capa acuosa con
15 dos porciones de 100 ml de éter y las capas etéreas combinadas
se extraen con solución salina saturada y se secan (K₂CO₃). La
mezcla se concentra a sequedad en vacío y el residuo se recris-
taliza en acetato de etilo para dar el compuesto en cuestión.

20 B. Acido D,L-5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinil- α -sulfobencil)-
3-indenil-acético

A 45,9 g (0,1 moles) del cloroéster de la etapa anterior
se añaden 50,3 g (0,2 moles) de heptahidrato de sulfito sódico
en 200 ml de dimetilsulfóxido. La mezcla se calienta a 50° con
agitación durante 18 horas. Se concentra la mezcla a sequedad
25 en vacío y el residuo se extrae con etanol a reflujo. El extrac-
to etanólico se concentra a sequedad en vacío, se disuelve en
agua y se extrae con éter. Se acidula la fase acuosa, se calien-
ta a 50° durante una hora, se enfría y se extrae con cloroformo.
30 El extracto en cloroformo se seca (Na₂SO₄) y se concentra
a vacío para obtener el producto crudo que se recristaliza en



413274

2 AB

1 metanol-agua obteniéndose ácido DL-5-flúor-2-metil-1-(p-metil-sulfinil- α -sulfobencil)-3-indenil-acético.

C. Acido D,L-cis-5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-3-indenil-acético

5 El sulfoácido de la etapa anterior se calienta a 190-200° durante 20 minutos para efectuar la desulfonación. Después de enfriar, el residuo de ácido DL-cis y trans-5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-3-indenil-acético se disuelve en ácido acético y la mezcla se refluje durante 2 horas. Después la mezcla se concentra a sequedad en vacío y el residuo se recristaliza de acetato de etilo para dar el producto del título. Las aguas madres se calientan con una cantidad catalítica de yodo para isomerizar el ácido trans y se recoge otra masa de producto cis.

15

EJEMPLO 5

A. D,L-5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinil- α -mercaptobencil)-3-indenil-acetato de terc-butilo

20

Se calientan a 50°, con agitación, durante 18 horas, 89,77 g (0,2 moles) de DL-5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinil- α -clorobencil)-3-indenil-acetato de terc-butilo del Ejemplo 4 y 22,42 g (0,4 moles) de hidrosulfuro sódico anhidro en 400 ml de dimetilsulfóxido. La mezcla se concentra a sequedad en vacío. Se añaden 400 ml de agua y la mezcla se filtra, se lava y se seca. El residuo se recristaliza en metanol-agua dando D,L-5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinil- α -mercaptobenci)-3-indeni-acetato de terc-butilo.

25

30

413274

- 2



1 B. Acido D,L-cis-5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-3-indenil-acético

5 Se tratan 44,66 g (0,1 moles) del mercaptoéster en 150 ml de dimetilsulfóxido con 33,66 g (0,3 moles) de terc-butóxido potásico a 25° y con oxígeno a una presión constante de una atmósfera, durante 18 horas. La mezcla se vierte en 1 litro de agua, se acidula con ácido clorhídrico concentrado a pH 2 y se calienta en baño de vapor a 90° durante 1 hora. Se enfría la mezcla, se extrae con éter, se lava el extracto etéreo sucesivamente con agua y solución salina saturada y se seca (MgSO₄). La mezcla se concentra a sequedad en vacío y el residuo se cristaliza en acetato de etilo para dar el producto.

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

15 REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de ácido 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-3-indenil-acético en el que se hace reaccionar un derivado de ácido 5-flúor-1-ceto-2-metil-3-indenil-acético con un derivado de p-metilsulfinilbencilo.

20 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que el ácido 5-flúor-1-ceto-2-metil-3-indenil-acético es condensado con un derivado de metilsulfinilbencilfosfonio trisustituído y el producto de condensación resultante es desfosfinoxinado.

25 3. 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 ACIDO 5-FLUOR-2-METIL-1-(P-METILSULFINILBENCILIDEN)-3-INDENIL-

413274



1

ACETICO".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de doce páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 2 de Abril de 1973

BERNARDO UNGRIA

P.P.

10

15

20

25

30