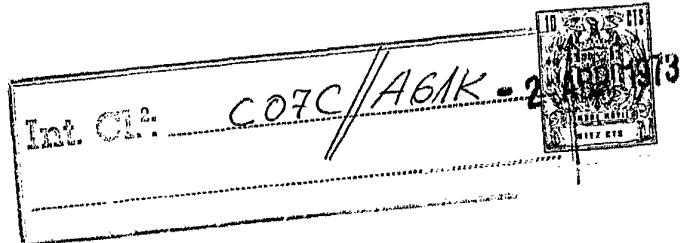


413276

413210

Como divisional de la solicitud de Patente No. 385.621.
del 17 de Noviembre de 1.970



MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: MERCK & CO., INC.

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

ESTADOS UNIDOS

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN
DERIVADO DE ACIDO INDENILACETICO"

Prioridad: Patente Estadounidense n.º 33.890 del 1.5.70

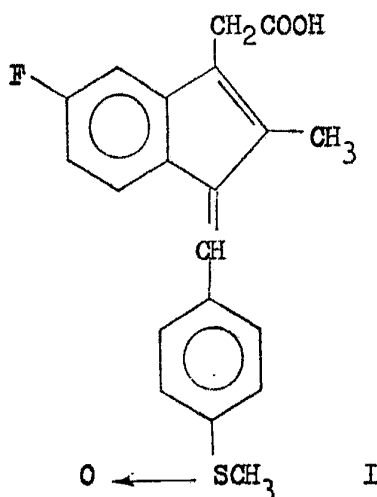
413276



1

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

5



10

15

20

25

30

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 puede ser administrado tópicamente, por vía oral, por vía rectal o parenteralmente, en dosis que oscilan aproximadamente entre 0,1 mg y 50 mg/kg de peso corporal y día (preferiblemente entre 1 mg y 15 mg/kg de peso corporal y día aproximadamente).

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 forma isomérica en la cual la función bencilideno está alineada bajo el anillo fenílico del núcleo de indeno. Además, debe observarse que el isómero cis es químicamente más estable y biológicamente más activo que el isómero trans.

22 ABR. 1976



413276

1 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 asimé-
trico y que el compuesto puede ser resuelto en sus formas
5 (+) y (-) por procedimientos conocidos.

También debe observarse que este compuesto es poli-
mórfico 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-ben-
ciliden-3-indenil-acéticos por condensación de un benzalde-
hido sustituido con un éster de ácido acético sustituido
según una reacción de Claisen o con un éster de ácido pro-
piónico α -halogenado según una reacción de Reformatsky. El
15 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 alifá-
tico es introducida después mediante una reacción de Refor-
matsky o de Wittig y el 1-sustituyente es introducido en
20 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 deshidrata-
ción 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 De acuerdo con un aspecto de esta invención, nume-
rosos derivados de la cadena lateral de ácido acético son
sometidos a conversión al ácido acético libre por diversos
procedimientos. Muchos ésteres como los ésteres alquílicos



1 simples y otros como los ésteres dihidropiranílico, tero-
butílico, vinílico y silílico, son sometidos a hidrólisis
ácida. Análogamente, las amidas y anhídridos de la cadena
5 lateral de ácido acético son sometidos a hidrólisis ácida
para dar el ácido indenil-acético deseado.

Casi todos los ésteres, amidas y anhídridos son
también sometidos a hidrólisis bajo el efecto de los álca-
lis.

10 Ciertos ésteres, como los ésteres trimetilsilílicos
y otros ésteres trialquilsilílicos, son sometidos a hidró-
lisis no catalizada proporcionando el ácido acético deseado
por tratamiento de los mismos con agua.

15 Muchos ésteres del ácido indenil-acético, como el
éster terc-butílico y el tetrahidropiranílico, proporci-
onan el ácido indenil-acético por escisión térmica del agru-
pamiento éster, en presencia de una cantidad catalítica de
ácido p-toluensulfónico.

20 Otros ésteres como el éster bencílico pueden ser
escindidos por hidrogenólisis en presencia de un cataliza-
dor de hidrogenación adecuado.

Los siguientes ejemplos son presentados para ilus-
trar mejor la presente invención.

EJEMPLO 1

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

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 hipoclo-
rito de terc-butilo. Cuando se ha desvanecido el color ama-
rillo inicial, se separan los disolventes a presión redu-
cida y el residuo de sulfóxido es utilizado directamente en
30



413276

1

la siguiente etapa.

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

5

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 benciltrimetilamonio (Tritón B) en piridina (alrededor de 42 ml); después se agrega 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 desaireada a fondo con nitrógeno puro y se añaden 0,1 moles del sulfóxido de la etapa A. Manteniendo la corriente de nitrógeno, la mezcla se calienta para que destile muy lentamente. Condensa el heterocazeótropo de benceno - agua - piridina; se continúa calentando hasta que no aparece más agua. Después se separa el benceno.

10

15

20

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 tioéter a sulfóxido. Se continúa la exposición hasta que una muestra de ensayo bajo nitrógeno no indica la persistencia de peróxido 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-fluor-2-metil-1-(4'-metilsulfinilbenciliden)-3-indenil-acético crudo, que después es purificado por recristalización, p.f. 184-186°C.

30

--

--

--



413276

EJEMPLO 2

Etapa A: 5-flúor-2-metil-1-(4'-metilsulfinilbencil)-3-inde-
nil-metanol

El producto del Ejemplo 1, Etapa A (0,1 moles) se disuelve en 200 ml de tetrahidrofurano seco y, con agitación bajo nitrógeno, se añade gota a gota bajo reflujo a 50 ml de bromuro de metilmagnesio comercial 2 N en una mezcla de tetrahidrofurano - benceno. Cuando cesa el desprendimiento de metano, se hace pasar formaldehído gaseoso seco por la solución rápidamente agitada y enfriada con hielo, hasta que el ensayo de Gilman es negativo. La mezcla se apaga con cloruro amónico saturado y el indenol se extrae con tres porciones de 100 ml de benceno. El extracto se lava tres veces con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra hasta cristalización.

Etapa B: Bromuro de 5-flúor-2-metil-1-(4'-metilsulfinil-
bencil)-3-indenilmetilo

Se disuelven 17,92 g (0,05 moles) del producto de la Etapa A en 100 ml de tolueno seco limpio, se añaden 3,96 g (0,05 moles) de piridina seca y, enfriando con hielo, se añade gota a gota, con agitación, una solución de 2,97 g (0,025 moles) de cloruro de tionilo en 25 ml de tolueno seco. Terminada la reacción, la solución toluénica de sulfato de indenilmetilo se separa por filtración del hidrocloreto de piridina y después se trata con 80 mg de hidrobromuro de piridina seca. La suspensión se enfría de nuevo a 0°C y, con agitación, se añaden gota a gota 5,20 g (0,025 moles) de bromuro de tionilo en 50 ml de tolueno. Se con-

413276



1 tinúa agitando después hasta que cesa el desprendimiento de dióxido de azufre . Los disolventes combinados se separan a la temperatura ambiente bajo vacío y el residuo se utiliza inmediatamente en la siguiente etapa.

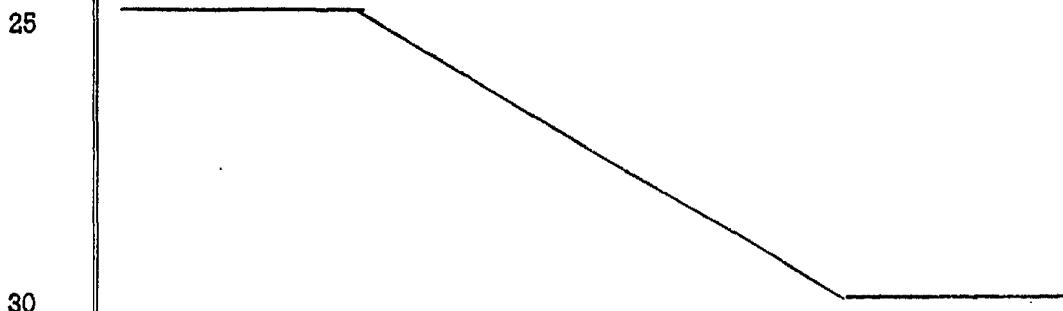
5 Etapa C: Bromuro de 5-flúor-2-metil-1-(4'-metilsulfinilbenciliden)-3-indenilmetilo

10 Una mezcla de 0,1 moles del producto de la etapa B, 7,68 g (0,043 moles) de N-bromosuccinimida y 0,8 g de peróxido de benzoilo en 800 ml de tetracloruro de carbono seco se calienta a reflujo a la luz del sol o de una fuente de ultravioleta equivalente, durante 50 minutos. Después de enfriar y filtrar algo de succinimida, se evapora el tetracloruro de carbono, dejando un residuo de 3-bromo-5-flúor-2-metil-1-(4'-metilsulfinilbencil) indeno que se recristaliza en tetracloruro de carbono.

15 El bromoderivado se disuelve en 200 ml de piridina anhidra y se calienta a reflujo durante 3 horas. El producto oscuro se vierte en agua de hielo y se acidula con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado es recogido y recristalizado en tetracloruro de carbono.

20 Etapa D: Acido 5-flúor-2-metil-1-(4'-metilsulfinilbenciliden) indenil-acético

Se recogen en 100 ml de éter anhidro 10,54 g



413276² APR 1952



1 (0,025 moles) del producto de la Etapa B y se añaden gota
a gota, bajo nitrógeno y con agitación y refrigeración,
sobre 6,5 g de torneaduras de magnesio activado en 100 ml
de éter. Cuando la formación del reactivo de Grignard es
5 completa, se hace pasar una corriente de dióxido de carbono
seco sobre la superficie agitada hasta que el ensayo de
Gilman es negativo. El producto de reacción se apaga con
50 ml de ácido acético 2 N y la fase etérea se separa, se
lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se cromatogra-
10 fía sobre gel de sílice para recuperar el ácido 3-indenil-
acético que, después de recristalización, tiene un p.f. de
184-186°C.

EJEMPLO 3

15 Etapa A: 5-Flúor-2-metil-1-(4'-metilsulfinilbenciliden)-3-
indenil-acetonitrilo

El 3-bromometilindeno del Ejemplo 2, Etapa C, se
trata con cianuro sódico en dimetilsulfóxido por técnicas
normales.

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

Se hierven 8,5 g (0,025 moles) del indenil-acetoni-
trilo de la Etapa A con ácido sulfúrico al 30 %, durante
1 hora. La mezcla se extrae con acetato de etilo y el ex-
tracto se seca y evapora dando el ácido 3-indenil-acético,
25 p.f. 184-186°C.

EJEMPLO 4

30 Etapa A: 5-Flúor-2-metil-1-(4'-metilsulfinilbenciliden)-3-
3-indenil-acetato de etilo

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, Etapas
A y B, pero empleando ácido sulfúrico etanólico en la Eta-



413276

1 pa B en lugar de ácido sulfúrico al 30 %, se obtiene el éster etílico en cuestión.

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

5 Se calientan 7,7 g (0,02 moles) del éster etílico con 100 ml de etanol acuoso al 50 % conteniendo unas gotas de ácido sulfúrico. Los ácidos son neutralizados con bicarbonato, la solución es tratada con carbón y el ácido 3-indenil-acético libre es reprecipitado con ácido clorhídrico
10 diluido y tiene un p.f. de 184-186°C.

EJEMPLO 5

Etapa A: 5-Flúor-2-metil-1-(4'-metilsulfinilbenciliden)-3-indenil-acetato de trimetilsililo

15 A una suspensión de 4,8 g de hidruro sódico al 50 % en 20 ml de dimetilformamida anhidra se añade una solución de 0,1 moles de ácido 5-flúor-2-metil-1-(4'-metilsulfinilbenciliden)-3-indenil-acético en 80 ml de dimetilformamida anhidra, durante 20 minutos a 10-20°C. La mezcla de reacción se enfría a 0°C y se añaden gota a gota, con agitación,
20 10,9 g de trimetilclorosilano manteniendo la temperatura entre 0° y 10°C mediante refrigeración externa. Después de envejecer la reacción durante 1 hora más, se aísla el éster trimetilsilílico.

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

30 Se agitan 21,5 g (0,05 moles) del éster trimetilsilílico en 300 ml de agua de hielo conteniendo 5 ml de ácido acético. Se filtra el precipitado y se recristaliza en acetato de etilo dando el ácido 3-indenil-acético libre puro, p.f. 184-186°C.



413276

1

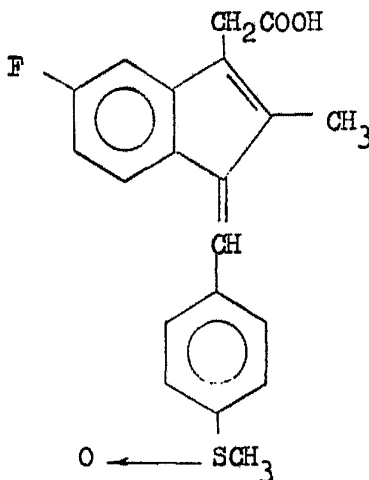
En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

5

1. Un procedimiento para la preparación de un derivado de ácido indenilacético de fórmula:

10



15

cuyo procedimiento está caracterizado por hidrolizar en presencia de un catalizador ácido, los ésteres alquílicos, vinílicos y trialquilsilílicos correspondientes:

20

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque los ésteres son hidrolizados en presencia de un catalizador básico.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque los ésteres de trialquilsililo son hidrolizados sin catalizador.

25

4. 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 UN DERIVADO DE ACIDO INDENILACETICO".

30

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



413276

Madrid, 2 de Abril de 1973

BERNARDO UNGRIA
P.P.

1

5

10

15

20

25

30