

F.C. 9-V-75

413576



P.- 53.967

S-220/221

MEMORIA DESCRIPTIVA

Clase: CO7C/AGIK
------------------

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de NIPPON SHINYAKU CO., LTD.

entidad japonesa

con domicilio en 14 Kisshoin Nishinosho Monguchicho,  
Minami-ku, Kyoto, Japon

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS 3-ALCO  
XI-FENILACETICOS SUSTITUIDOS EN LA POSICION 5"  
(Clase Internacional CO7c)

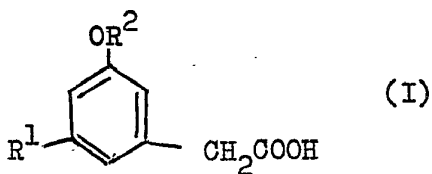
30.4.73

413576



Este invento se refiere al ácido 3-alcoxi-fenilacético sustituido en la posición 5 expresado por la siguiente fórmula general

5



en la que R<sup>1</sup> representa un grupo alcoholo inferior, un grupo cicloalcoholo, un grupo tienilo, un grupo fenilo no sustituido o un grupo fenilo sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior o un grupo alcoholo inferior; y R<sup>2</sup> representa un grupo alcoholo inferior.

Compuestos expresados por la fórmula general anterior (I) son compuestos nuevos que no han sido descritos en referencias de bibliografía y tienen excelentes actividades antiinflamatorias y analgésicas y son útiles como medicinas.

Ejemplos de actividades farmacológicas de estos compuestos se muestran en la Tabla 1.

20

25

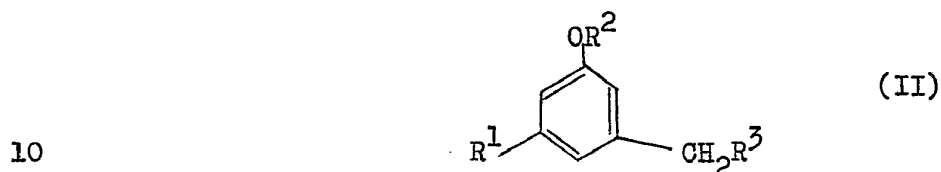


Tabla 1

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Inhibición de Edema de Carragenina, % mg/Kg (p.o.), %	Actividad Analgésica (método de Haffner modificado) DE <sub>50</sub> , mg/Kg (i.p.)	DL <sub>50</sub> mg/Kg (i.p.)	Disminución del nivel de colesterol en la sangre %
fenilo	metilo	100	100	600	---
		50			
p-cloro- -fenilo	metilo	100	180	300	---
		50			
bromo- -p-metoxi- -fenilo	metilo	100	195	252	---
		50			
metilo	metilo	---	---	---	30,7
2-tienilo	metilo	100	100	550	---
Fenilbutazona (Testigo)		100	150	420	---
Ibufenac (Testigo)		200	>400	1130 (s.c.)	---



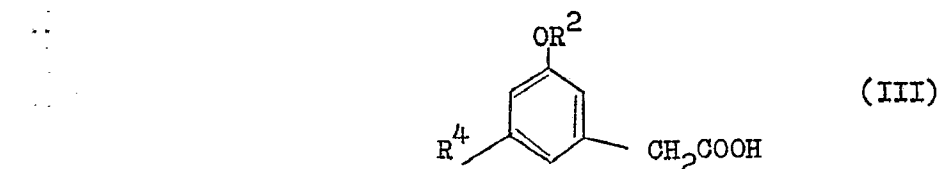
Compuestos (I) de este invento se pueden preparar por diversos métodos. Uno de los métodos preferidos es una hidrólisis de los correspondientes ésteres de alcohol o de los correspondientes nitrilos. A saber, el primer método para la preparación de (I) consiste en hidrolizar un compuesto expresado por la siguiente fórmula general



en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son según se han definido anteriormente y R<sup>3</sup> representa un grupo alcoxycarbonilo o ciano.

Es de desear que en la práctica del procedimiento de este método, la reacción sea llevada a cabo en presencia de metanol e hidróxido sódico o en presencia de ácido acético y ácido sulfúrico.

Otro método preferido es una reducción de los correspondientes compuestos sustituidos por halógeno. Esto es, el segundo método para la preparación de (I) consiste en reducir un compuesto expresado por la siguiente fórmula general



25 en la que R<sup>4</sup> representa un grupo alcoxifenilo sustituido por



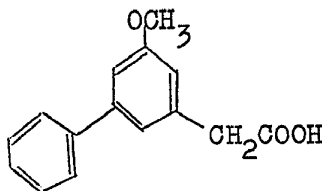
halógeno o un grupo tienilo sustituido por halógeno y  $R^2$  es según se ha definido antes. En este segundo método la reducción se puede realizar por diversos métodos de reducción y es preferible adoptar métodos de reducción catalítica, especialmente un método de reducción catalítica empleando paladio-carbono.

Este invento será ilustrado ahora con más detalle por los siguientes ejemplos no limitativos. Los ejemplos 1 al 10 se refieren al primero o método de hidrólisis y los ejemplos 11 al 12 se refieren al segundo o método de reducción.

Ejemplo 1

Este ejemplo ilustra un procedimiento para preparar el ácido 3-metoxi-5-(fenil)-fenilacético de la siguiente fórmula

15



(a) A 56,4 g de 3-metoxi-5-(fenil)-fenilacetato de metilo se añadió una disolución de 9,2 g de hidróxido sódico disueltos en 120 ml de agua y luego se agregaron a la mezcla además 120 ml de metanol. Luego se calentó la mezcla para formar una disolución homogénea. Después de realizarse el calentamiento durante 30 minutos a una hora, se separó por destilación el metanol y la restante disolución acuosa se lavó con

413576



éter y aciduló por adición de ácido clorhídrico diluido. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua, se secaron y recrystalizaron en etanol y agua para obtener 37 g de ácido 3-metoxi-5-(fenil)-fenilacético, de punto de fusión a 141-143°C. Una posterior recrystalización proporcionó cristales que fundían a 143-144°C.

Valores de análisis ( $C_{15}H_{14}O_3$ ):

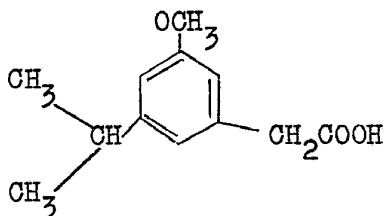
Calculado: C= 74,36% , H= 5,83%

Encontrado: C= 74,65% , H= 5,69%

(b) A 1,4 g de 3-metoxi-5-(fenil)-fenilacetoneitrilo se agregaron 4,5 ml de una mezcla que contenía ácido sulfúrico concentrado, ácido acético y agua en iguales cantidades y la mezcla se calentó a 90°C durante 12 horas en un baño de aceite bajo agitación. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua, se secaron y recrystalizaron en etanol y agua para obtener 0,7 g de ácido 3-metoxi-5-(fenil)-fenilacético que fundía a 143-144°C.

### Ejemplo 2

Este ejemplo ilustra un procedimiento para preparar el ácido 3-metoxi-5-isopropil-fenilacético de la siguiente fórmula



25

30.4.73



5 A 5,3 g de 3-metoxi-5-isopropil-fenilacetato de me-  
tilo se añadía una disolución de 1,05 g de hidróxido sódico  
disueltos en 20 ml de agua y se agregaban además 20 ml de me-  
tanol, cuya mezcla resultante se calentó para formar una di-  
solución homogénea.

Después de 30 minutos a una hora, se separó por  
destilación el metanol y la disolución acuosa restante se la  
vó con éter y se aciduló añadiendo ácido clorhídrico diluido.  
Una sustancia aceitosa precipitada se extrajo con éter.

10 El extracto de éter se lavó con agua y se secó y  
el éter se separó por destilación. El residuo se destiló a  
presión reducida para obtener 2,7 g de ácido 3-metoxi-5-iso-  
propil-fenilacético que tenía un punto de ebullición de 150-  
152°C a 4 mm de Hg (teniendo un punto de fusión de 40-43°C).

15 Valores de análisis ( $C_{12}H_{16}O_3$ ):

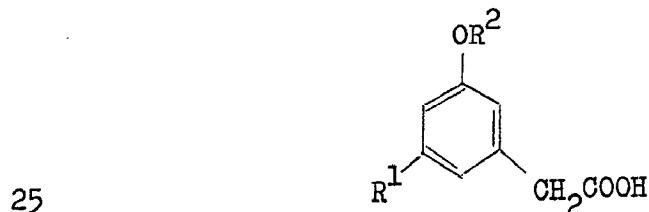
Calculado: C= 69,21% , H=7,74%

Hallado: C= 68,98% , H=8,01%

Por procedimientos similares se obtenían los si-  
guientes compuestos.

20 Ejemplos 3 al 10

Preparación de compuestos de la siguiente fórmula:



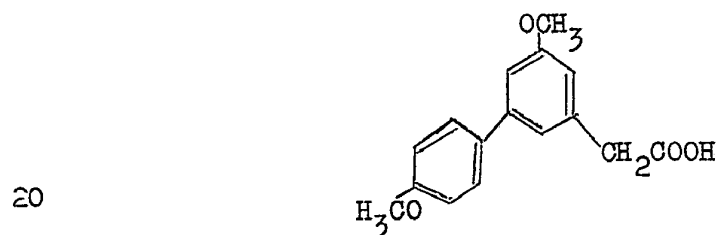
413576



Ejemplo no	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Punto de ebullición o fusión
5	3 metilo	<u>n</u> -butilo	p.f.: 60-61°C
	4 metilo	isobutilo	p.f.: 98-99°C
	5 ciclohexilo	metilo	p.e.: 186-190°C/3mm Hg (p.f.: 49-53°C)
	6 <u>o</u> -clorofenilo	metilo	p.e.: 210-213°C/1mm Hg
	7 <u>p</u> -clorofenilo	metilo	p.f.: 149-152°C
	8 2-tienilo	metilo	p.f.: 124-127°C
10	9 <u>p</u> -metoxifenilo	metilo	p.f.: 142-144°C
	10 <u>p</u> -tolilo	metilo	p.f.: 134-138°C

### Ejemplo 11

Este ejemplo explica un proceso para preparar el  
 15 ácido 3-metoxi-5-p-metoxifenil-fenilacético de la siguiente  
 fórmula:



Se disolvieron 3,8 g de ácido 3-metoxi-5-(p-metoxi-  
 -m u o-bromo)-fenil-fenilacético en 200 ml de ácido acético  
 y a la disolución se añadió 1,0 g de acetato sódico. La reduc  
 25 ción catalítica se llevó a cabo a la temperatura ambiente, a

413570



presión atmosférica, en presencia de un catalizador de paladio-carbono para obtener 2,8 g de ácido 3-metoxi-5-p-metoxifenil-fenilacético que funde a 142-144°C.

Valores de análisis (C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>):

5

Calculado: C=70,57% , H= 5,92%

Hallado: C=70,50% , H= 5,87%

El siguiente compuesto pudo ser sintetizado de la misma manera que la descrita arriba.

10

Ejemplo nº	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Punto de fusión
12	2-tienilo	metilo	124-127°C

15

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Japón el 12 de Abril de 1972, bajo los N<sup>os</sup> 36774/1972 y 36775/1972, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

REIVINDICACIONES

25

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 que se recogen

30.4.73

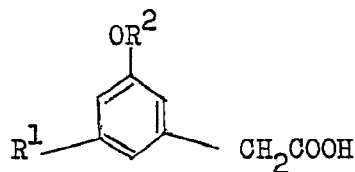
413576



en las reivindicaciones siguientes:

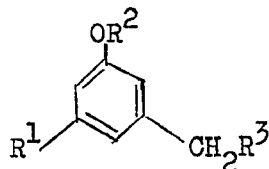
1ª.- Un procedimiento para la preparación de ácidos 3-alcoxi-fenilacéticos sustituidos en la posición 5 expresados por la siguiente fórmula general

5



en la que R¹ representa un grupo alcoholo inferior, un grupo cicloalcoholo, un grupo tienilo, un grupo fenilo no sustituido o un grupo fenilo sustituido por un átomo de halógeno, o por un alcoxi inferior o por un grupo alcoholo inferior y R² representa un grupo alcoholo inferior, caracterizado por hidrolizar un compuesto expresado por la siguiente fórmula general

15



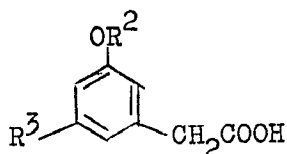
20 en la que R¹ y R² son según se han definido arriba y R³ representa un grupo alcóxicarbonilo o ciano.

2ª.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto expresado por la siguiente fórmula general

25

30.4.73

413576



5 en la que R<sup>2</sup> representa un grupo alcoholo inferior y R<sup>3</sup> re-  
presenta un grupo alcoxifenilo o tienilo, caracterizado por  
reducir un compuesto expresado por la siguiente fórmula gene-  
ral



en la que R<sup>1</sup> representa un grupo alcoxifenilo o tienilo sus-  
tituidos por halógeno y R<sup>2</sup> representa un grupo alcoholo infe-  
15 rior.

3a.- Un procedimiento para la preparación de áci-  
dos 3-alcoxi-fenilacéticos sustituidos en la posición 5.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antece-  
de y con los fines que se han especificado.

20 Esta Memoria consta de once hojas escritas a máqui-  
na por una sola cara.

Madrid, 30.4.73

P.A.

25

Alberto de Elzburu  
Por reada

30.4.73