



P.- 57.713  
n/nº 1594 E

427115

C07C/A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de ROUSSEL-UCLAF

Sociedad Anónima francesa

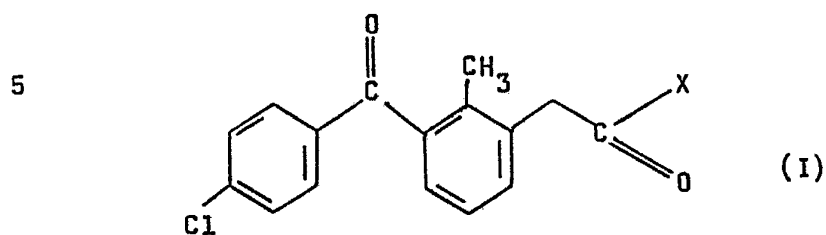
con domicilio en 35, Boulevard des Invalides, París-7<sup>e</sup>,  
Francia

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DEL  
ACIDO ACETICO"

(Clase Internacional C07c)



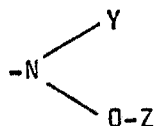
El presente invento tiene como objeto un procedimiento de preparación de nuevos derivados de ácido acético de fórmula I:



10

en la cual X representa una agrupación pivaloiloxi-  
metoxi, una agrupación geraniloxi, o una agrupación:

15



20

en la cual Y representa un átomo de hidrógeno o una  
agrupación alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de  
carbono, y Z representa una agrupación alcoholo que  
tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

25

El invento concierne en particular  
a la preparación de los compuestos de fórmula I que

28 JUN.



se describen más adelante en los ejemplos 1 a 4.

5 Los compuestos de fórmula I poseen propiedades farmacológicas interesantes. Tienen especialmente una actividad analgésica y antiinflamatoria.

10 Son utilizables por ejemplo en el tratamiento de algias musculares, articulares o nerviosas, de afecciones reumáticas, de dolores de dientes, zonás y jaquecas, así como de enfermedades inflamatorias, especialmente de artrosis, de lumbagos, y también, a título de tratamiento complementario, en estados infecciosos y febriles.

15 Así, los compuestos terapéuticamente activos de fórmula I pueden ser empleados como medicamentos.

20 Los nuevos derivados de ácido acético de fórmula I pueden ser empleados para preparar composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo por lo menos uno de estos derivados. Estas composiciones farmacéuticas pueden ser administradas por vía parenteral, oral o rectal, o por vía local en aplicación tópica sobre la piel o sobre las mucosas.

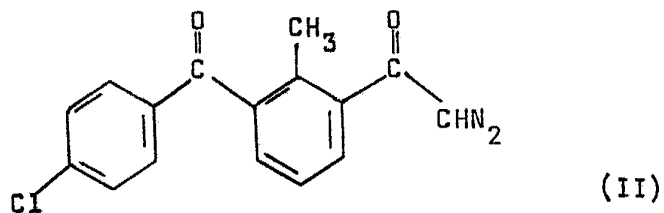
25 A este efecto, las composiciones se pueden presentar en forma de soluciones o sus-



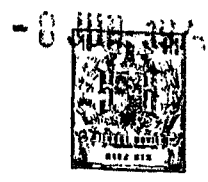
pensiones inyectables, de comprimidos, de cápsulas, de cápsulas de gelatina, de solutos o de emulsiones bebestibles, de supositorios, de pomadas, de cremas o de polvos tópicos. Estas formas farmacéu-  
5 ticas son preparadas según procedimientos usuales.

La posología varía especialmente en función de la vía de administración y del efecto terapéutico buscado. Por ejemplo, por vía oral, en un adulto, puede variar entre 100 y 500 mg de principio activo por día.  
10

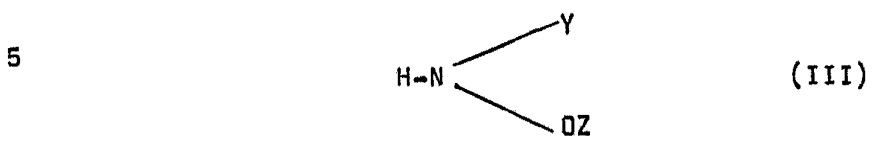
El procedimiento de preparación de los nuevos derivados de ácido acético de fórmula I, objeto del invento, está caracterizado porque se somete a la diazocetona de fórmula II:  
15



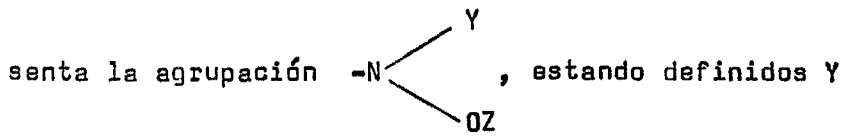
25 o bien a la reacción de transposición de Wolff tra-



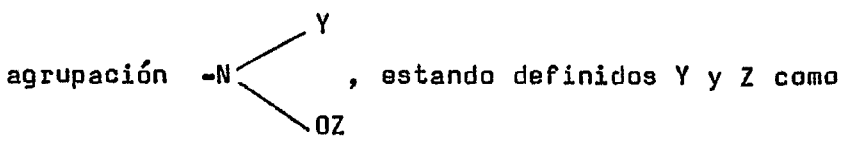
bajando en presencia de una sal de plata y de un compuesto de fórmula (III)



10 estando definidos Y y Z como precedentemente, para obtener un compuesto de fórmula I, en que X repre-



15 y Z como precedentemente;  
o bien a la reacción de transposición de Wolff trabajando en presencia de una sal de plata para obtener el ácido 2-metil-3-(para-clorobenzoil)-fenilacético y después se hace reaccionar,  
20 o bien este último o el cloruro de ácido correspondiente con un compuesto de fórmula III para obtener un compuesto de fórmula I en la cual X representa la



25 precedentemente;

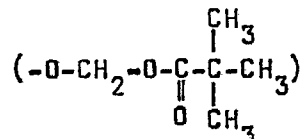


o bien una sal del ácido 2-metil-3-(para-clorobenzoil)-fenil-acético con pivalato de clorometilo para obtener un compuesto de fórmula I, en que X representa la agrupación pivaloiloximetoxi;

5 o bien el ácido 2-metil-3-(para-clorobenzoil)-fenilacético o un derivado funcional de éste, con geraniol para obtener un compuesto de fórmula I, en que X representa la agrupación geraniloxi.

Así, el compuesto de fórmula I en el cual X representa la agrupación pivaloiloximetoxi:

15



20

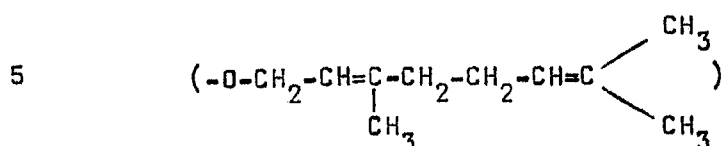
puede ser preparado por acción del pivalato de clorometilo sobre una sal del ácido 2-metil-3-(para-clorobenzoil)-fenilacético, especialmente una sal de metal alcalino tal como sodio o potasio.

25

El compuesto de fórmula I en el cual

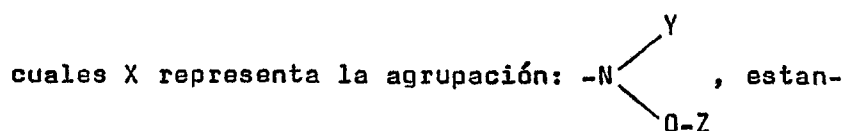


X representa la agrupación geraniloxi:



10 puede ser preparado según los métodos usuales de preparación de ésteres, especialmente por acción de ácido 2-metil-3-(para-clorobenzoil)-fenilacético, o de un derivado funcional de éste (tal como un cloruro de ácido anhídrido o anhídrido mixto), sobre geraniol.

15 Los compuestos de fórmula I en los



20 do definidos Y y Z como anteriormente, pueden ser preparados por acción del ácido 2-metil-3-(para-clorobenzoil)-fenilacético, o del cloruro de ácido correspondiente, sobre una hidroxilamina sustituida de fórmula III:  $H-N \begin{array}{l} / Y \\ \backslash OZ \end{array}$  (III).

25 Cuando se utiliza el ácido, se tra-

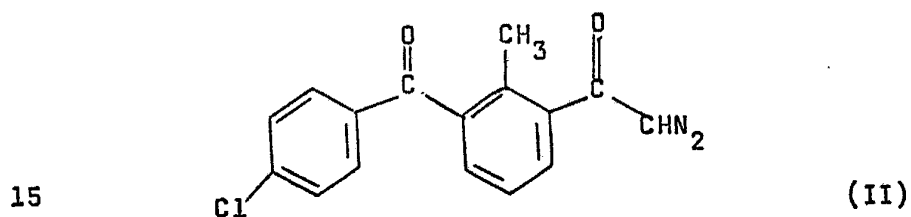


baja en presencia de un agente deshidratante tal como diciclohexilcarbodiimida.

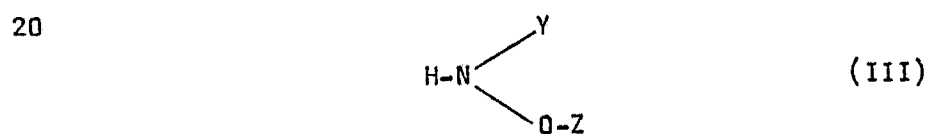
Los compuestos de fórmula I en los

5       cuales X representa la agrupación:  $\begin{array}{l} \text{Y} \\ \diagup \\ \text{-N} \\ \diagdown \\ \text{O-Z} \end{array}$  pue-

den igualmente ser preparados, partiendo de 2-metil-3-diazoacetil-4'-clorobenzofenona, por transposición de Wölff. Para esto, se hace reaccionar  
10       la diazocetona de fórmula II:



con el compuesto de fórmula III:



25       en presencia de una sal de plata.



La diazocetona de partida puede ser preparada según el método descrito en el Ejemplo 3, seguidamente dado.

5 Los ejemplos siguientes ilustran el invento, pero sin limitarlo.

Ejemplo 1.: 2-metil-3-(para-clorobenzoil)-fenilacetato de pivaloiloximetilo

10 Etapa A: Acido 2-metil-3-(para-clorobenzoil)-fenilacético

15 Se calienta durante dos horas una mezcla de 5 g de ácido 2-metil-3-(para-clorobenzoil)-benzoico y 50 cm<sup>3</sup> de cloruro de tionilo. Se elimina el exceso de cloruro de tionilo por destilación a presión reducida. Se disuelve el cloruro de ácido formado en 50 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno y se añade progresivamente a 0°C la solución obtenida  
20 con 370 cm<sup>3</sup> de una solución de diazometano en cloruro de metileno. Después de una noche de reposo a la temperatura ambiente, se elimina el disolvente a presión reducida. Se disuelve la diazocetona obtenida en 30 cm<sup>3</sup> de dioxano, y se añade progresiva-  
25



mente esta solución, a 70°C, a una mezcla de 6 g de óxido de plata, 14,5 g de carbonato de sodio, 9,6 g de tiosulfato de sodio en 70 cm<sup>3</sup> de agua. Después de dos horas a 70°C, se filtra y acidifica el producto filtrado por adición de ácido clorhídrico concentrado. Se separa el precipitado, se le lava con agua, y se le recristaliza en éter isopropílico.

Se obtiene el ácido 2-metil-3-(para-clorobenzoil)-fenilacético, P. de f. = 152°C.

Etapa B: 2-metil-3-(para-clorobenzoil)-fenilacetato de pivaloiloximetilo

Se mezclan 3,37 g del ácido obtenido en la etapa A, 25 cm<sup>3</sup> de hexametil-fosfotriamida y 0,57 g de una suspensión al 50% de hidruro de sodio en aceite mineral. Después del final del desprendimiento de hidrógeno se introduce progresivamente, a la temperatura ambiente, una solución de 1,78 g de pivalato de clorometilo en 10 cm<sup>3</sup> de hexametil-fosfotriamida, y luego se agita durante dos horas. Se vierte la mezcla de reacción en 250 cm<sup>3</sup> de agua y se extrae con éter isopropílico. Se evaporan los extractos hasta sequedad bajo presión reducida, y se purifica el residuo por cromatogra-



fía sobre gel de sílice, eluyendo con la mezcla de cloruro de metileno y acetato de etilo (95:5), y recogiendo las fracciones de  $R_f = 0,65$ . Se obtiene el 2-metil-3-(para-clorobenzoil)-fenilacetato de pivaloiloximetilo. P. de f. =  $87^{\circ}\text{C}$ .

El ácido 2-metil-3-(para-clorobenzoil)-benzoico utilizado como producto de partida puede ser preparado según el procedimiento descrito en el ejemplo III de la patente francesa número 2.085.638.

Ejemplo 2: 2-metil-3-(para-clorobenzoil)-fenilacetato de geranilo.

Etapa A : Cloruro de ácido 2-metil-3-(para-clorobenzoil)-fenilacético.

Se disuelven 5,8 g de ácido 2-metil-3-(para-clorobenzoil)-fenilacético en  $25\text{ cm}^3$  de cloruro de tionilo y se calienta a reflujo durante una hora y media. Se elimina el exceso de cloruro de tionilo y se obtiene el cloruro de ácido 2-metil-3-(para-clorobenzoil)-fenilacético. P. de f.:  $62-63^{\circ}\text{C}$ .

25



Etapa B : 2-metil-3-(para-cloroben-  
zoil)-fenilacetato de geranilo.

5 Se disuelven 3,1 g de geraniol y 3  
g de trietilamina en 15 cm<sup>3</sup> de benceno y se añade  
progresivamente una solución de 6,3 g del cloruro  
de ácido obtenido en la etapa A en 15 cm<sup>3</sup> de bence-  
no, manteniendo la temperatura aproximadamente en  
25°C. Luego se agita durante tres horas. Se elimina  
10 el precipitado por filtración, se lava con agua el  
producto filtrado y se evapora el benceno.

El residuo es cromatografiado sobre  
gel de sílice, eluyendo con cloruro de metileno.  
Se obtiene el 2-metil-3-(para-clorobenzoil)-fenilace-  
15 tato de geranilo Rf = 0,42.

Ejemplo 3: N-metoxi-2-metil-3-(pa-  
ra-clorobenzoil)-fenilacetamida

20 Por acción del cloruro de tionilo  
y después del diazometano sobre el ácido 2-metil-  
-3-(para-clorobenzoil)-benzoico, tal como se ha  
descrito en el ejemplo 1, etapa A, se obtiene la  
2-metil-3-diazoacetil-4'-cloro-benzofenona que se  
25 purifica sobre gel de sílice eluyendo con cloruro



de metileno  $R_f = 0,25$ . La diazocetona así purificada funde a  $95^{\circ}\text{C}$ .

5 Se mezclan 5 g de esta diazocetona con  $150\text{ cm}^3$  de dioxano y  $5\text{ cm}^3$  de O-metilhidroxilamina y  $10\text{ cm}^3$  de una solución acuosa al 10% de nitrato de plata. Se lleva a  $60^{\circ}\text{C}$  aproximadamente durante una hora, y luego se añaden  $200\text{ cm}^3$  de agua. Se enfría a  $0^{\circ}\text{C}$ , se separa el precipitado, se le lava con agua, se le seca y se le recrystaliza en metanol.  
10 Se obtiene la N-metoxi-2-metil-3-(para-clorobenzoil)-fenil-acetamida. P. de f. =  $150^{\circ}\text{C}$ .

15 Ejemplo 4: N-metoxi-2,N-dimetil-3-(para-clorobenzoil)-fenil-acetamida.

Se mezclan 2,88 g de ácido 2-metil-3-(para-clorobenzoil)-fenilacético y 2,06 g de dicitclohexilcarbodiimida en  $50\text{ cm}^3$  de cloroformo y luego se introduce progresivamente  $1\text{ cm}^3$  de N,O-dimetilhidroxilamina. Se agita durante cuatro horas a la temperatura ambiente. Se elimina por filtración el precipitado formado, y se evapora el producto filtrado hasta sequedad. Se obtiene la N-metoxi-2,N-dimetil-3-(para-clorobenzoil)-fenilacetamida.

25



Ejemplo 5: Preparación de comprimidos.

Se han preparado comprimidos que responden a la fórmula siguiente:

5

Compuesto del ejemplo 3	50 mg
Excipiente, c.s. para 1 comprimido terminado con	350 mg

(Detalle del excipiente: lactosa, almidón, talco, estearato de magnesio)

10

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Francia, el 14 de Junio de 1973, bajo el Nº 73-21622, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

20

- REIVINDICACIONES -

25

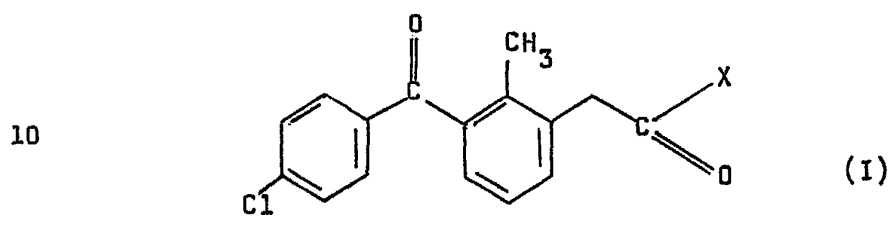
Los puntos de invención propia y nue-



- 8 JUL -

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

5 1ª.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados del ácido acético de fórmula I :



15 en que X representa una agrupación pivaloiloximeto-  
xi, una agrupación geraniloxi, o una agrupación:

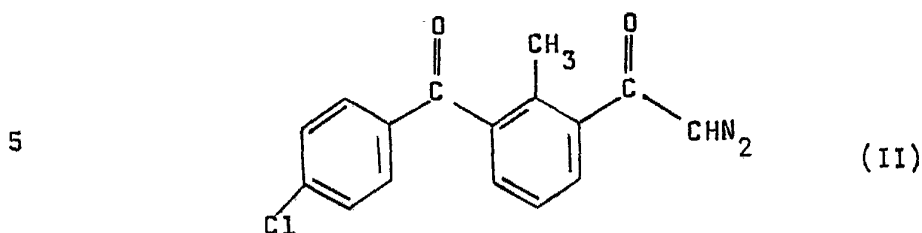


25 en que Y representa un átomo de hidrógeno o una agrupación alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y Z representa una agrupación alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, caracterizado por-

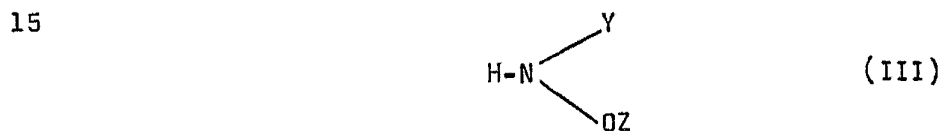




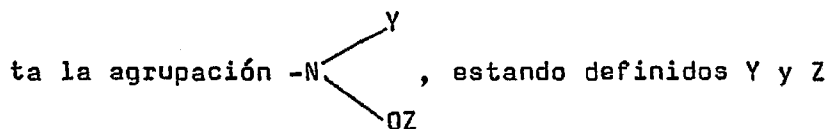
que se somete a la diazocetona de fórmula II:



10 o bien a la reacción de transposición de Wolff trabajando en presencia de una sal de plata y de un compuesto de fórmula (III)



20 estando definidos Y y Z como precedentemente, para obtener un compuesto de fórmula I, en que X representa



25 como precedentemente, o bien a la reacción de transposición de Wolff trabajando en presencia de una sal



de plata para obtener el ácido 2-metil-3-(para-clorobenzoil)-fenilacético, y luego se hace reaccionar o bien este último o el cloruro de ácido correspondiente con un compuesto de fórmula III para obtener un compuesto de fórmula I, en que X representa la

agrupación  $-N \begin{array}{l} \diagup Y \\ \diagdown OZ \end{array}$ , estando definidos Y y Z como

precedentemente, o bien una sal del ácido 2-metil-3-(para-clorobenzoil)-fenilacético con pivalato de clorometilo para obtener un compuesto de fórmula I, en que X representa la agrupación pivaloiloximetoxi, o bien el ácido 2-metil-3-(para-clorobenzoil)-fenilacético, o un derivado funcional de éste, con geraniol para obtener un compuesto de fórmula I, en que X representa la agrupación geraniloxi.

2º.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados del ácido acético.

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





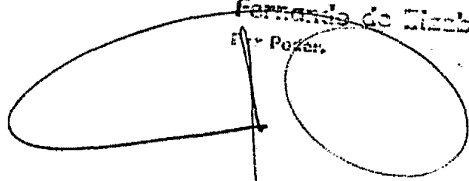
Esta Memoria consta de dieciocho  
hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 3. JULIO 1974

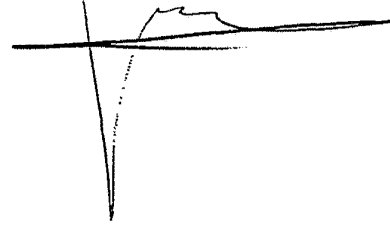
P.A.

5

Fernando de Niaburu  
E. P. P.



10



15

20

25

31.5.74

- 18 -

EAS.-

